

Chirurgie der Nebennierenrinde

**Eine Analyse von 88 operierten Patienten
mit Langzeitergebnissen**

Wolfgang Bittner

1979

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Georg Heberer

Chirurgie der Nebennierenrinde

Eine Analyse von 88 operierten Patienten

mit Langzeitergebnissen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Wolfgang Bittner

aus

Unterthingau

Jahr

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. Fritz Spelsberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Georg Heberer

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1979



1. Einleitung	1
2. Kindheit und Jugend	2
3. Ausbildung	3
4. Berufswahl	4
5. Familie	5
6. Reisen	6
7. Wissenschaften	7
8. Kunst	8
9. Politik	9
10. Religion	10
11. Literatur	11
12. Musik	12
13. Theater	13
14. Sport	14
15. Gesundheit	15
16. Tod	16
17. Epilog	17



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0011

Inhaltsverzeichnis

A.Einleitung und Problemstellung	1
B.Krankengut und Methodik	3
C.Ergebnisse	5
I.Retrospektive Untersuchung	5
1.Allgemeine Daten	5
2.Cushing-Syndrom	20
3.Conn-Syndrom	34
4.Adrenogenitales Syndrom	37
5.Hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom	41
6.Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren	43
a)Hyperaldosteronismus unklarer Genese	43
b)Metastase eines linksseitigen Hypernephroms in der rechten Nebenniere	43
c)Mineralocorticoidsyndrom mit vermehrter Sekretion von Desoxycorticosteron	44
d)Hormoninaktive Nebennierencyste	44
II.Spätergebnisse	46
1.Allgemeine Daten	46
a)Beobachtungszeitraum	46
b)Früh-und Spätletalität	46
c)Ergebnisse der Therapie bei Patienten mit Malignomen der Nebenniere	47
2.Cushing-Syndrom	49
a)Todesfälle	49
b)Derzeitiger Gesundheitszustand	49
c)Derzeitige Beschwerden und Krankheiten	50
d)Substitutionstherapie	50
e)Subjektive Bewertung des Therapieerfolges	53
f)Entwicklung von Nelson-Tumoren	53
3.Conn-Syndrom	54
4.Adrenogenitales Syndrom	55
5.Hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom	55
6.Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren	56
D.Diskussion	57
E.Zusammenfassung	74
F.Literaturverzeichnis	77

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die erste Beschreibung der Nebennieren findet sich bei dem italienischen Anatomen Bartholomäus Eustachius (1524 -1574) in seiner 1563 in Venedig erschienenen Schrift "Opuscula anatomica" (10). Bis dahin hatte niemand den beiden unscheinbaren und hinsichtlich ihrer Funktion schwer einzuordnenden Organen Beachtung geschenkt. Das Werk enthält auch die erste bekannte zeichnerische Darstellung von Morphologie und Topographie der Nebennieren.

Es vergingen fast weitere 300 Jahre, ehe man eine Vorstellung über die Bedeutung der Drüsen gewann. Im Jahre 1855 veröffentlichte Thomas Addison (1) in London einen Bericht über 11 Patienten, die unter dem heute wohlbekannten Bild einer Nebennierenrindeninsuffizienz verstarben, ohne daß wirksame Hilfe möglich war. In allen Fällen wurden bei der Sektion zerstörte Nebennieren gefunden.

Der größte Teil unseres heutigen Wissens über das Organ wurde freilich erst in den letzten 50 Jahren gewonnen. So beschrieb 1932 der amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing (7) das später nach ihm benannte Syndrom, wenngleich er den zugrunde liegenden Pathomechanismus noch verkannte. Kendall (24) und Reichstein (38) gelang 1936 unabhängig voneinander die Identifizierung und Synthese des Cortisols, des Hauptglukocorticoids der Nebennierenrinde, wofür beide 1950 den Nobelpreis erhielten. 1955 beschrieb Conn (6) den primären Hyperaldosteronismus. Erkenntnisse über die Funktion des Nebennierenmarks gingen parallel (41).

Während Unterfunktionszustände der Nebennierenrinde eine Domäne internistischer Behandlung sind (25,36,54), ist die Therapie bei den Überfunktionszuständen in der Regel chirurgisch. Beim Vorliegen von Tumoren, die benigne oder maligne, endokrin aktiv oder stumm sein können, wird jeweils die möglichst vollständige Entfernung des Tumors, meist einschließlich der zugehörigen Nebenniere angestrebt. Dagegen gibt es unterschiedliche Auffassungen über das Vorgehen der Wahl beim hypothalamisch-

hypophysär ausgelösten Cushing-Syndrom mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie. Hier stehen Hypophysenbestrahlung (9,28,47,48) und totale (14,26,35,42) oder subtotale (37,44) Adrenalektomie miteinander in Konkurrenz.

In der vorliegenden Arbeit werden die in der Chirurgischen Universitätsklinik München von 1960 bis einschließlich 1976 gewonnenen Erfahrungen in der operativen Behandlung von Erkrankungen der Nebennierenrinde dargelegt. Es wird untersucht, welche Krankheiten Anlaß zu Eingriffen an den Nebennieren gaben und welches pathologisch-anatomische Substrat ihnen zugrunde lag. Das operative Vorgehen, die intra- und postoperativen Komplikationen und die Letalität werden aufgezeigt.

Mit einer Fragebogenaktion wurden die Spätergebnisse der Therapie in Erfahrung gebracht, insbesondere die Überlebenszeit bzw. der heutige Gesundheitszustand der Patienten und die Häufigkeit des Auftretens von Nelson-Tumoren der Hypophyse nach bilateraler totaler Adrenalektomie.

B. KRANKENGUT UND METHODIK

Vom 1.1.1960 bis 31.12.1976 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität München bei 88 Patienten Eingriffe wegen Erkrankungen der Nebennierenrinde durchgeführt. Es handelte sich dabei um 54 Frauen (61,4%) und 34 Männer (38,6%). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug also 1:1,59. Ihr Alter lag zwischen 13 und 65 Jahren, im Durchschnitt bei 32,7 Jahren. Der jüngste männliche Patient war 13 Jahre und der älteste 62 Jahre alt, bei den Frauen war die Jüngste 16 und die Älteste 65 Jahre alt. Patienten mit Erkrankungen des Nebennierenmarks wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Krankenblätter der Patienten wurden im Archiv der Klinik mit Hilfe eines auf Grund eigener Literaturstudien zusammengestellten Schemas ausgewertet, das im Wesentlichen folgende Punkte berücksichtigte:

1. Anamnese
2. Klinische Symptomatik
3. Endokrinologische Labordiagnostik
4. Radiologische Diagnostik
5. Operatives Vorgehen
6. Komplikationen, intra-und postoperativ, postoperativer Verlauf
7. Pathologische Anatomie

Um Aufschluss über den weiteren Verlauf nach Entlassung aus der Klinik zu erhalten, verschickten wir an 77 Patienten einen Fragebogen, dessen Aufbau aus Abb.1 zu ersehen ist. Die Differenz zur Gesamtzahl entsteht durch Patienten, die noch während des Klinikaufenthaltes verstarben und durch Patienten, die im letzten Berichtsjahr operiert wurden und wegen des kurzen Zeitraums seit dem Eingriff nicht angeschrieben wurden. Dieser Fragebogen wurde 70mal (90,7%) beantwortet. Lediglich in 7 Fällen fehlt jede Information über die Zeit nach der Klinikentlassung. Die Fragebogenaktion wurde im Sommer 1976 durchgeführt und schließt mit dem 31.12.1976 ab.

Fragebogen

- 1) Wie ist Ihr derzeitiger Gesundheitszustand?
sehr gut - gut - befriedigend - schlecht
- 2) Haben Sie z.Zt. Beschwerden oder Krankheiten? ja - nein
z.B. Hochdruckerkrankung, Zuckerkrankheit o.ä.....
.....
- 3) Stehen Sie z.Zt. in ärztlicher Behandlung? ja - nein
Anschrift des Hausarztes.....
- 4) Welche Medikamente nehmen Sie derzeit (Menge)?.....
.....
- 5) Haben sich Ihre Beschwerden bzw. Krankheiterscheinungen
nach der Operation gebessert - nicht verändert-
verschlechtert?
- 6) Waren Sie wegen Ihrer Nebennierenerkrankung nochmals in
stationärer Behandlung? ja - nein
Ort, Zeit, Grund der Behandlung?.....
.....
- 7) Wurden Sie nochmals wegen der Nebennierenerkrankung
operiert? ja - nein
Ort, Zeit, Art der Operation?.....
.....
- 8) Haben Sie andere ernsthafte Erkrankungen durchgemacht?
ja - nein - welche? (mit Jahresangabe).....
.....

Zusätzliche Mitteilungen bitte auf der Rückseite

Abb. 1: Fragebogen

C. ERGEBNISSE

I. R e t r o s p e k t i v e U n t e r s u c h u n g

1. Allgemeine Daten

Von 1960 bis 1976 wurden 88 Patienten wegen Erkrankungen der Nebennierenrinde operiert. Ihre Alters- und Geschlechtsverteilung ist aus Abb.2 zu ersehen. Es findet sich ein deutlicher Gipfel im 3. und 4. Lebensjahrzehnt. Patienten über 60 Jahre stellen eine Ausnahme dar. In unserer Klinik werden in der Regel nur Patienten behandelt, die älter als 14 Jahre sind; jüngere Patienten werden in der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital versorgt.

Die Krankheiten, die zu den Nebennierenoperationen geführt haben, sind entsprechend ihrem prozentualen Anteil aus Abb.3 zu ersehen. 73 Patienten (83%) hatten ein Cushing-Syndrom und stellen damit die weitaus größte Gruppe dar; 4 Patienten (4,5%) hatten ein Conn-Syndrom, 5 (5,7%) ein Adrenogenitales Syndrom und 2 (2,3%) ein hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom; 4 Patienten (4,5%) ließen sich in keine dieser Kategorien einordnen und wurden daher unter der Rubrik "Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren" zusammengefaßt. In dieser letzten Gruppe finden sich folgende Krankheitsbilder:

- ein Hyperaldosteronismus unklarer Genese
- eine Metastase eines linksseitigen Hypernephroms in der rechten Nebenniere
- ein Mineralocorticoidsyndrom mit vermehrter Sekretion von Desoxycorticosteron
- eine hormoninaktive Nebennierencyste

Tabelle 1 zeigt die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Grundkrankheiten. Man sieht, daß Frauen wesentlich häufiger von einem Cushing-Syndrom betroffen sind als Männer.

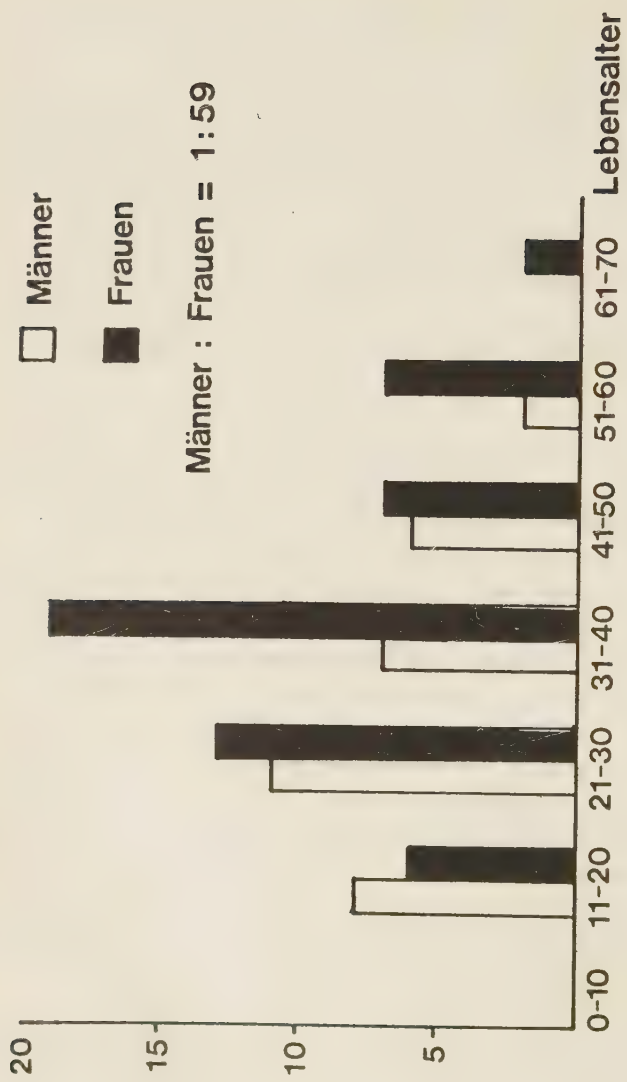


Abb. 2 : Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Erkrankungen der Nebennierenrinde

	Cushing-Syndrom	73 = 83 %
	Conn-Syndrom	4 = 4, 5 %
	Adrenogenitales Syndrom	5 = 5, 7 %
	Hormoninaktives NNR-Carcinom	2 = 2, 3 %
	Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren	4 = 4, 5 %

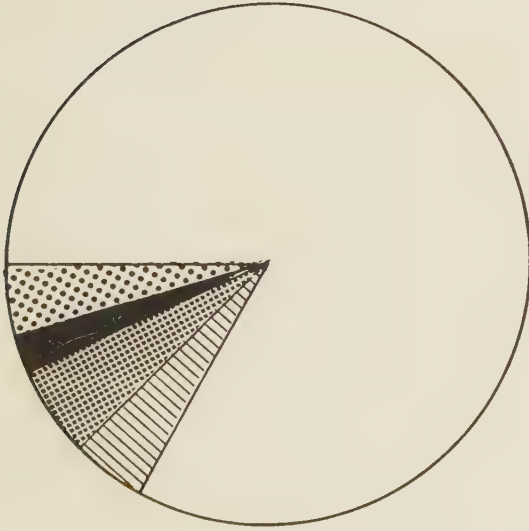


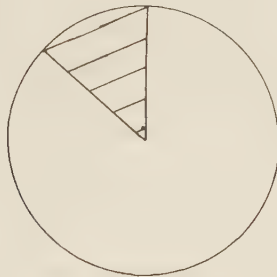
Abb. 3: Krankheiten, die Anlaß für Eingriffe an den Nebennieren waren

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf die Grundkrankheiten,
Geschlechtsverteilung, n = 88

Diagnose	Zahl	%	Männer	Frauen
Cushing-Syndrom	73	83,0	29	44
Conn-Syndrom	4	4,5	2	2
Hormoninaktives NNR-Carcinom	2	2,9	1	1
AGS	5	5,7		5
Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren	4	4,5	2	2
Gesamtzahl	88	100,0	34	54

In unserem Krankengut litten 76 Patienten (86,4%) an einer benignen Erkrankung, 12 (13,6%) an einer malignen Erkrankung (Abb.4). Bei den malignen Erkrankungen handelte es sich um

- 8 Nebennierenrindencarcinome mit Cushing-Syndrom
- ein ektopisches Nebennierenrindencarcinom mit Adrenogenitalem Syndrom
- 2 hormoninaktive Nebennierenrindencarcinome
- eine Metastase eines linksseitigen Hypernephroms in der rechten Nebenniere



□ = Benigne Erkrankungen 86,4%

▨ = Maligne Erkrankungen 13,6%

Abb.4: Verteilung auf benigne und maligne Erkrankungen

Die Diagnostik erfolgte in der Regel nicht in unserer Klinik, sondern in internistischen Kliniken, die die Patienten dann zur Operation überwiesen. Zur Diagnostik des Cushing-Syndroms wurden zumeist folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

- Bestimmung des Plasmacortisols unter Berücksichtigung des Tagesrhythmus
- Ausscheidung von 17-OH-Corticosteroiden und 17-Ketosteroiden im 24-Stunden-Urin

- Dexamethasontest

- ACTH-Test

Bei der Seitenlokalisation von Tumoren waren Infusionsurogramm, Retropneumoperitoneum und Aortographie bzw. Renovasogramm die wichtigsten und am häufigsten angewandten radiologischen Methoden. In den letzten Jahren kamen auch die selektive Nebennierenarteriographie und die selektive Nebennierenphlebographie zur Anwendung. In einigen Fällen konnte die Seitenlokalisation des Tumors durch Hormonbestimmung im seitengesondert gewonnenen Nebennierenvenenblut zusätzlich biochemisch gesichert werden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Operationen, die bei den Patienten mit Nebennierenrindenerkrankungen durchgeführt wurden. Die Zahl der Operationen ist größer als die Zahl der Patienten, da einige von ihnen mehrfach operiert werden mußten. Zweizeitige bilaterale totale und subtotale Adrenalektomien wurden jeweils als eine Operation gewertet.

36 Patienten wurden einseitig adrenalektomiert, und zwar 14 auf der rechten und 22 auf der linken Seite. In 41 Fällen wurde eine bilaterale totale Adrenalektomie vorgenommen; dabei wurde 22mal ein einzeitiges und 19mal ein zweizeitiges Vorgehen gewählt. 5mal wurde eine subtotale Adrenalektomie durchgeführt (auf einer Seite totale Adrenalektomie, auf der anderen Seite etwa 4/5-Resektion des Organs), jeweils verteilt auf 2 Sitzungen. In 2 Fällen mußte eine Rest-Nebenniere nach vorausgegangener subtotaler Adrenalektomie entfernt werden. 3mal wurde in Fällen von Cushing-Rezidiv (1mal nach subtotaler Adrenalektomie, 2mal beidseits bei einem Patienten mit totaler Adrenalektomie) eine Nebennierenloge freigelegt, ohne daß Nebennierengewebe auffindbar war. 2mal lag bei Reinterventionen wegen Carcinom-Rezidiv bzw. ausgedehnter Metastasierung ein inoperabler Zustand vor, sodaß der Eingriff als Probelaaparotomie beendet werden mußte. 1mal wurde eine Nebenniere freigelegt, auf Grund des intraoperativen Befundes eine Resektion derselben aber unterlassen. Bei 1 Patientin wurde ein von ektopischem Nebennierengewebe ausgehendes Carcinom entfernt. Bei 1 Patientin wurde eine Nebennierencyste unter Belassung der Nebenniere und bei 1 Patientin ein Carcinom-Rezidiv reseziert.

Tabelle 2: Operationen bei Patienten mit NNR-Erkrankungen, n=93

Art der Operation	n	%
Bilaterale totale Adrenalektomie	41	44,1
davon einseitig	22	23,7
zweiseitig	19	20,4
Subtotale Adrenalektomie	5	5,4
Unilaterale Adrenalektomie	36	38,7
davon rechts	14	15,5
links	22	23,7
Entfernung einer Rest-NN	2	2,2
Freilegung einer NN-Loge, kein NN-Gewebe auffindbar	3	3,2
Probelaaparotomie bei Carcinom-Rezidiv bzw. Metastasierung	2	2,2
Freilegung einer Nebenniere, keine Resektion	1	1,1
Resektion eines ektopischen NNR-Carcinoms	1	1,1
Resektion einer NN -Cyste	1	1,1
Resektion eines Carcinom-Rezidivs	1	1,1

Bei einigen Patienten wurden bereits vor dem Berichtszeitraum oder in anderen Kliniken Eingriffe an den Nebennieren durchgeführt. Bei 3 Patienten wurde die Hypophyse bestrahlt. Tabelle 3 fasst Grundkrankheit, frühere Eingriffe und Eingriffe in unserer Klinik dieser Patienten zusammen.

Bei den Patienten, bei denen eine einseitige Adrenalektomie durchgeführt wurde, fanden sich an den Nebennieren folgende Befunde:

- 13 Adenome
- 9 Carcinome
- 1 Metastase eines kontralateralen Hypernephroms
- 1 normal große Nebenniere

Tabelle 3: Patienten mit Operationen und/oder Bestrahlungen vor dem Berichtszeitraum und in anderen Kliniken (a = auswärts)

Nr.	Name	Alter, Geschlecht	Krankheit	Frühere u./o. auswärtige Eingriffe	Eingriffe an unserer Klinik
1	E.S.	26 w.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1959 Hypophysenbestrahlung a 1959 Adrenalectomie li.	1960 Adrenalectomie re.
2	E.B.	28 w.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1956 Adrenalectomie li. a	1960 Adrenalectomie re.
3	R.K.	13 m.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1959 Adrenalectomie re. a 1959 subtotale Adrenalectomie li. a	1961 Entfernung der Rest-NN li. 1962 Freilegung der re. NN-Loge, kein NN-Gewebe vorhanden
4	M.K.	30 w.	Cushing, NMR-Carcinom li.	1958 Resektion eines fauſt-großen Tumors li.	1961 Adrenalectomie re.
5	J.B.	28 m.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1952 Hypophysenbestrahlung a 1965 Hypophysenbestrahlung a	1961/62 bilaterale Adrenalectomie
6	A.G.	30 w.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1955 subtotale Adrenalectomie re. a 1956 Hypophysenbestrahlung a	1962 Adrenalectomie li.
7	F.H.	16 m.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1959 subtotale Adrenalectomie (re.subtotal, li.total)	1962 Entfernung der Rest-NN re.
8	L.B.	23 w.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	1962 subtotale Adrenalectomie a (re.total, li.subtotal)	1965 Freilegung der li.NN-Loge, kein NN-Gewebe vorhanden

4 Patienten mit Nebennierenrindencarcinom konnten palliativ reseziert werden, 3 weitere Patienten mußten zusätzlich nephrektomiert werden. Die Patienten mit bilateraler totaler oder subtotaler Adrenalektomie hatten durchwegs beidseitige Nebennierenrindenhyperplasien.

Die Freilegung der Nebennierenregion erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle (81mal) von retroperitoneal her und zwar typischerweise über einen hockeyschlägerförmigen Flankenschnitt in Höhe der 12.Rippe mit paravertebraler Verlängerung nach cranial. Meist wurde dabei die 12.Rippe, gelegentlich auch die 11.Rippe ganz oder teilweise subperiostal reseziert. Das Vorgehen wurde jeweils den individuellen räumlichen Verhältnissen angepaßt. Bei Eröffnung beider Nebennierenlogen innerhalb einer Sitzung wurden die Patienten in Bauchlage, bei einseitigem Vorgehen in Bauch- oder Seitenlage operiert.

Lediglich 11mal wurde ein transperitoneales Vorgehen bevorzugt und zwar in Form einer queren Oberbauchlaparotomie oder über einen rechts- bzw. linksseitigen Rippenbogenrandschnitt.

1mal wurde ein transthorakales Vorgehen gewählt, und zwar zur Entfernung eines Carcinoms.

Tabelle 4: Fortsetzung

Nr.	Name	Alter, Ge- schlecht	Jahr	Tumor	Operation	Zugang	Bemerkungen
8	A.S.	26 w.	1967	Doppelt-faustgroßes NNR-Carcinom, ventral der li. Niere, NN normal	Resektion des Tumors	r	
9	K.B.	48 m.	1969	Faustgroßes NNR-Carcinom re., Infiltration von V.cava und Niere	Resektion des Tumors unvollständig, Nephrektomie	r	
10	G.R.	34 w.	1969	Kindskopfgroßes NNR-Carcinom re.	Resektion des Tumors, unvollständig	r	
11	L.D.	51 w.	1971	Kindskopfgroßes NNR-Carcinom li.	Resektion des Tumors	t	
12	K.R.	53 w.	1973	Mandarinengroßes Carcinom rezidiv li., ausge-dehnte Metastasierung	Laparotomie, inoperabler Zustand	t	
13	K.R.	53 w.	1975	Doppelt-faustgroßer NNR-Tumor re.	Resektion des Tumors	tt	Differentialdiagnose Adenom-Carcinom
14	K.R.	53 w.	1976	Lebermetastasen, kein Rezidivtumor	Laparotomie, inoperabler Zustand		histologisch unsicher

Tabelle 4: Operativer Zugang und Art des Eingriffs bei Patienten mit Malignomen der Nebenniere
 r = retroperitoneal, t = transperitoneal, tt = transthorakal

Nr.	Name	Alter, Ge- schlecht	Jahr	Tumor	Operation	Zugang	Bemerkungen
1	E.P.	38 w.	1961	NNR-Carcinom li., NN hühnereigroß	Adrenalektomie li.	r	
2	M.K.	30 w.	1958 1961	Faustgroßer NNR-Tumor li., Kindskopfgroßes Carcinom- Rezidiv li.	Resektion des Tumors Adrenalektomie re.	t	Entdeckung des Carcinom-Rezidivs erst bei der Sektion
3	B.R.	16 w.	1962	Doppelt-faustgroßes NNR-Carcinom	Resektion des Tumors, unvollständig	r	
4	G.H.	19 w.	1963 1966	Faustgroßes NNR-Carcinom li. 2 apfelgroße Carcinom- Rezidive li.	Resektion des Tumors Resektion der Tumoren	r r	
5	E.S.	40 w.	1964	Kindskopfgroßes NNR-Car- cinom li., Infiltration der Niere	Resektion des Tumors, Nephrektomie li.	r	
6	I.M.	44 m.	1966	Kindskopfgroßes NNR-Car- cinom li., Infiltration des Nierenhilus, Leber- metastasen	Resektion des Tumors, unvollständig, Nephrektomie li., Splenektomie	t	
7	O.H.	62 m.	1966	Apfelgroße Metastase in der re. NN bei Nieren- carcinom li.	Resektion des Tumors	r	2 Wochen später Nephrektomie li.

Tabelle 4 zeigt den operativen Zugang und die Art der Eingriffe bei Patienten mit Malignomen der Nebenniere. Mit Ausnahme der Patienten Nr. 7 (Metastase eines Nierencarcinoms), Nr.8 (Adrenogenitales Syndrom) sowie Nr. 9 und 11 (Hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom) boten alle diese Patienten das Bild eines Cushing-Syndroms.

Bei 4 Patienten wurden Reinterventionen vorgenommen. Bei Patientin Nr. 2 wurde 1958 (also vor dem Berichtszeitraum) ein linksseitiger Nebennierenrindentumor entfernt, der damals für ein Adenom gehalten wurde. Als die Cushing-Symptomatik der Patientin 1960/61 nach vorübergehender Besserung wieder zunahm, wurde rechtsseitig adrenalectomiert. 6 Wochen später starb die Patientin. Bei der Sektion fand man ein Carcinom-Rezidiv auf der linken Seite. Bei Patientin Nr. 4 wurde ein Carcinom-Rezidiv entfernt. Patientin Nr. 11 wurde wegen eines Carcinom-Rezidivs relaparotomiert, es lag jedoch ein inoperabler Zustand vor. Bei Patientin Nr. 12 mußte der Zweiteingriff wegen Lebermetastasen als Probrelaparotomie beendet werden.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der intraoperativen Komplikationen, die bei unseren Patienten aufgetreten sind. Ein Patient mit einem kindskopfgroßen Adenom kam während der Präparation des Tumors durch plötzlichen Herzstillstand trotz sofort eingeleiteter intensiver Reanimationsmaßnahmen ad exitum. Das Sektionsprotokoll nennt als Todesursache: akutes Herzversagen bei Gefäßkompression durch den Tumor. Dies blieb der einzige intraoperative Todesfall. Bei einer Patientin mit bilateraler NNR-Hyperplasie konnte ein plötzlich aufgetretener intraoperativer Herzstillstand durch interne Herzmassage nach Thorakotomie beherrscht werden. In 4 Fällen kam es zu kleinen Einrissen der V.cava: 3mal bei rechtsseitiger Adrenalectomie, 1mal bei der Exstirpation eines linksseitigen NNR-Carcinoms, das bereits ausgedehnte Metastasierungen aufwies und teilweise mit der V.cava verbacken war. In jedem dieser Fälle gelang es, die Gefäßverletzung rasch durch atraumatische Nähte zu verschließen und größere Blutverluste zu vermeiden. Eine Eröffnung der Pleura war die häufigste Komplikation. Durch sofortige Naht und Blähung der Lunge wurde sie in der Regel

rasch behoben; lediglich 3mal war das kurzfristige Anlegen einer Saugdrainage notwendig. Stärkere Blutungen traten im Verlauf von 2 Operationen auf, beidesmal aus einem Carcinom mit reichlicher Gefäßversorgung. Der Zwischenfall konnte jeweils durch entsprechende Ligaturen und durch Volumenssubstitution beherrscht werden. 1mal wurde die Milz verletzt, was eine Splenektomie erforderlich machte.

Tabelle 5: Intraoperative Komplikationen bei NNR-Operationen
n= 117

Art der Komplikationen	n	%
Herzstillstand	2	1,7
Verletzung der V.cava	4	3,4
Eröffnung der Pleura	36	30,8
Stärkere Blutung	2	1,7
Verletzung der Milz	1	0,85

In der postoperativen Phase (Zeitraum bis zur Klinikentlassung) verstarben 5 Patienten. Zusammen mit dem bereits intraoperativ verstorbenen Patienten ergibt sich eine Gesamtzahl von 6 Todesfällen während des Klinikaufenthaltes, was einer Letalität von 6,8% entspricht (n= 88).

Tabelle 7 zeigt die Grundkrankheiten, die Art der Operationen, den Verlauf, den Zeitpunkt und die Ursachen des Todes bei diesen Patienten.

Tabelle 6 zeigt die Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen, die bei unseren Patienten aufgetreten sind. Sekundärheilungen waren die mit Abstand häufigste Komplikation, die insgesamt 19mal auftrat. Bei weiteren 5 Patienten kam es zu tiefer gelegenen Abscessen und Fisteln, die einer operativen Revision bedurften. 5 Patienten machten eine Lungenembolie durch, die bei allen beherrscht werden konnte. Der Abstand dieses Ereignisses zur Operation lag zwischen 11 Tagen und 4 Wochen.

5 Patienten gerieten im Gefolge der hormonellen Umstellung in depressive und/oder psychotische Zustände, einer davon beging einen Suizidversuch. 3mal traten Harnwegsinfekte auf. Bei 2 Patienten kam es zu akuten gastrointestinalen Blutungen, die letztlich einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Tabelle 8). Alle übrigen Komplikationen hatten eine Häufigkeit von weniger als 2 %.

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen bei NNR-Operationen,
n = 117

Art der Komplikation	n	%
Sekundärheilung	19	16,2
Tiefer gelegene Abszesse und Fisteln	5	4,3
Plötzlicher Herzstillstand	1	0,9
Hämorrhagischer Schock	1	0,9
Lungenembolie	5	4,3
Pleuraerguß	2	1,7
Pleuraempyem	1	0,9
Pneumonie	1	0,9
Lungenödem	1	0,9
Akute Gastrointestinalblutung	2	1,7
Paralytischer Ileus	1	0,9
Tiefe Beinvenenthrombose	2	1,7
Harnwegsinfekt	3	2,6
Depressive u./o.psychotische Zustände	5	4,3
Suizidversuch	1	0,9

Tabelle 7: Todesfälle während des Klinikaufenthaltes: Grundkrankheit, Art der Operation, Verlauf, Zeitpunkt und Ursachen des Todes

Nr.	Name	Alter	Krankheit	Operation	Zeitpunkt des Todes	Verlauf, Todesursachen
1	M.K.	30	w.	Cushing, Carcinom-Rezidiv	6 Wochen post-operativ	Wundinfektion, zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Pleuraempyem
2	A.G.	30	w.	Cushing, bilaterale Hyperplasie, Zustand nach subtotaler Adrenalektomie re.	10 Tage post-operativ	am 3.postop.Tag massives Lungenödem, zunehmendes Herz-Kreislaufversagen
3	E.P.	47	m.	Cushing, Adenom re.	intra-operativ	plötzlicher asystolischer Herzstillstand
4	F.Z.	59	m.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	6 Tage post-operativ	praeeoperativ sehr schlechter Allgemeinzustand, ab 3.postop. Tag gastrointestinale Blutungen mit Teerstühlen, zahlreiche Bluttransfusionen, zunehmendes Herz-Kreislaufversagen
5	G.R.	34	w.	Cushing, Carcinom re.	1 Stunde post-operativ	respiratorische Insuffizienz, plötzlicher Herzstillstand, Sektion: Tod durch haemorrhagischen Schock bei Blutung in beide Pleurahöhlen und in die Bauchhöhle
6	G.B.	26	m.	Cushing, bilaterale Hyperplasie	4 Wochen post-operativ	praeeoperativ gastrointestinale Blutung, postoperativ erneute gastrointestinale Blutungen, am 10.postop.Tag 2/3-Resektion des Magens nach Billroth II (Pathologie: erosive Gastritis) und trunkuläre Vagotomie, paralytischer Ileus, Relaparotomie, erneute gastrointestinale Blutungen, schließlich beidseitige Pneumonie

2. Cushing-Syndrom

73 Patienten wurden wegen eines Cushing-Syndroms an den Nebennieren operiert. Darunter waren 29 (39,7%) Männer und 44 (60,3%) Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug also 1:1,52. Ihr Alter lag zwischen 13 und 63 Jahren, im Durchschnitt bei 32,9 Jahren. Der jüngste männliche Patient war 13 Jahre und der älteste 59 Jahre alt, die jüngste Patientin war 16 und die älteste 63 Jahre alt. Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist aus Abb.5 zu ersehen. Man sieht, daß das Cushing-Syndrom im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt deutlich häufiger auftritt als in höherem Lebensalter. Patienten unter 14 Jahren werden in der Regel nicht in unserer Klinik behandelt (siehe Seite 5).

Bei 57 Patienten (78%) war das Krankheitsbild durch eine bilaterale diffuse oder knotige Nebennierenrindenhyperplasie verursacht. Einer davon hatte im Rahmen einer bilateralen knotigen Hyperplasie auf einer Seite ein großes Adenom. Nur 2 dieser Patienten (3,5%) hatten ein Adenom der Hypophyse, das Anlaß für eine beidseitige Hyperplasie der Nebennierenrinden gab. Einer dieser Patienten hatte gleichzeitig eine Akromegalie. Er wird später in einer Kasuistik kurz vorgestellt. 8 Patienten (11%) hatten ein Adenom und 8 (11%) ein Carcinom der Nebennierenrinde als Ursache des Cushing-Syndroms (Abb.6).

Abb.7 zeigt die Beziehung zwischen dem Auftreten von bilateraler Hyperplasie, Adenomen sowie Carcinomen der Nebennierenrinde und dem Alter der Patienten. Man sieht, daß der Prozentsatz an Carcinomen in allen Altersstufen etwa gleich groß ist, während Adenome erst vom 4. Lebensjahrzehnt an zu beobachten sind. Die Adenome und Carcinome betrafen mit jeweils einer Ausnahme nur Frauen.

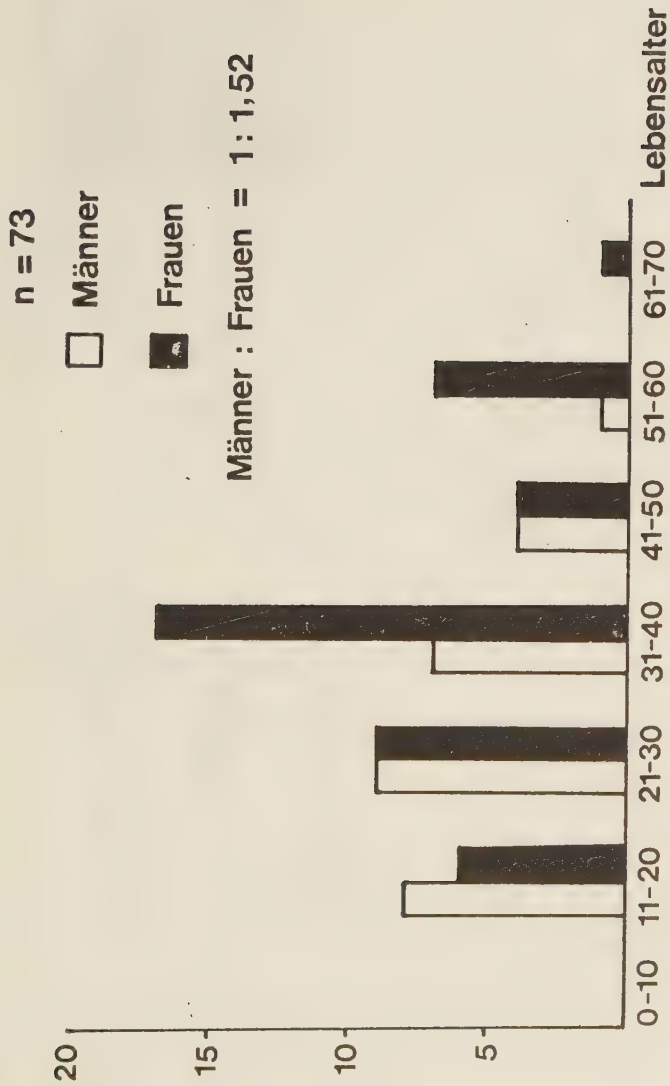
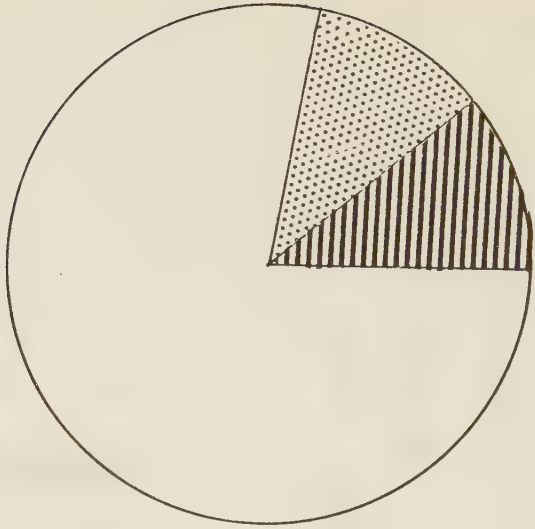


Abb. 5 : Cushing-Syndrom. Alters- und Geschlechtsverteilung, $n = 73$



□ Bilaterale Hyperplasie 57 = 78 %

▤ NNR-Adenom 8 = 11 %

▨ NNR-Carcinom 8 = 11 %

Abb.6: Cushing-Syndrom, Ätiologie

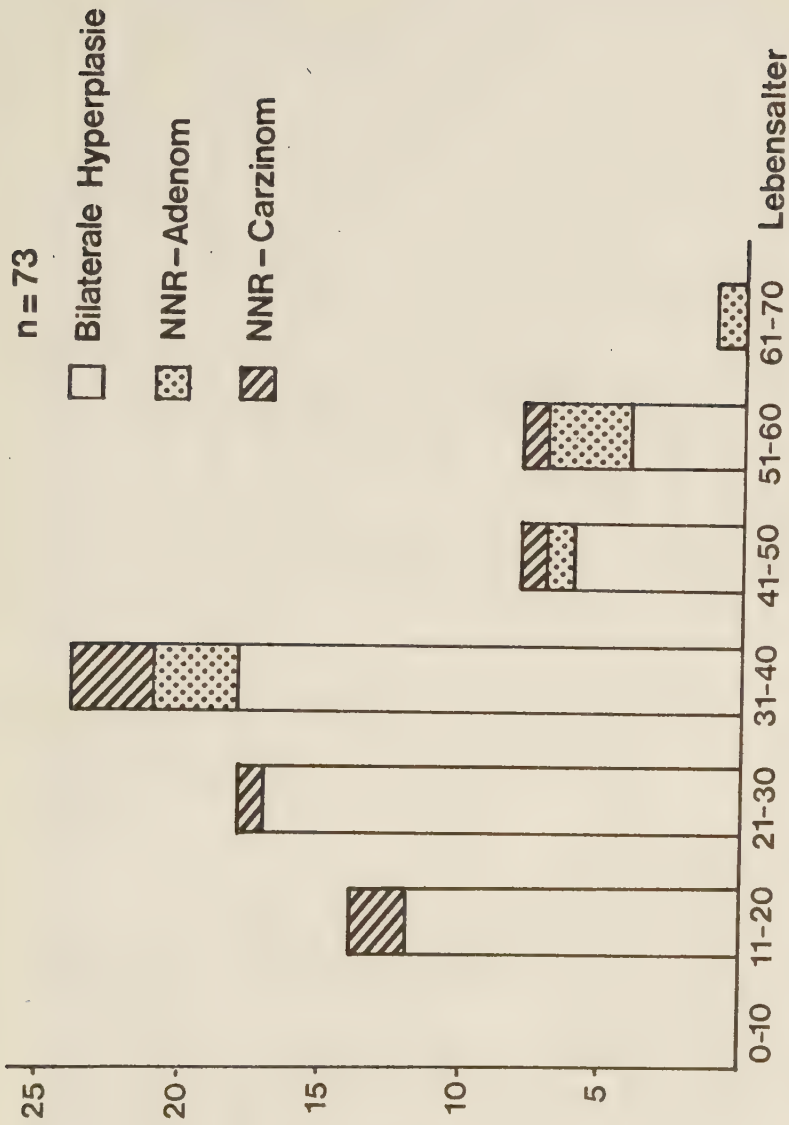


Abb. 7 : Cushing-Syndrom, Altersverteilung von bilateraler Hyperplasie, Adenomen und Carcinomen der Nebennierenrinde, n = 73

Die prozentuale Häufigkeit, mit der in unserem Krankengut die für das Cushing-Syndrom charakteristischen klinischen Symptome und Befunde auftraten, geht aus Tabelle 8 hervor. Die klassischen Symptome Vollmondgesicht und Stammfettsucht waren bei 85% bzw. 84% der Patienten vorhanden. Sehr häufig zeigten Frauen einen Hirsutismus (78%) und eine Amenorrhoe (42%). Etwa 2/3 der Patienten hatten einen Hypertonus (64%), 53% hatten Striae rubrae distensae, 44% eine Osteoporose, 35% klagten über Müdigkeit, 32% besaßen einen Büffelhöcker und 31% litten unter Muskelatrophie bzw. Muskelschwäche. Bei 29% der Patienten wurde ein subklinischer Diabetes mellitus, bei 28% ein manifester Diabetes mellitus festgestellt. Ebenfalls 28% der Patienten wiesen psychische Veränderungen auf. Alle anderen Symptome traten in einer Häufigkeit von weniger als 25% auf. Ein Patient hatte als Einzelbeobachtung eine Akromegalie.

Kasuistik:

Bei Patient J.S., 36, wurde 1968 eine Akromegalie diagnostiziert und er war deshalb zur Hypophysektomie vorgesehen. Ende des Jahres entwickelten sich plötzlich ein Ascites und Beinödeme sowie eine hypokaliämische Alkalose (Kalium bis 1,5 mval/l, Bikarbonat bis 46 mval/l). Ein schon vorher bestehender leichter Diabetes mellitus verschlechterte sich und wurde insulinpflichtig. Es bildete sich das typische Vollmondgesicht eines Cushing-Syndroms aus. Da sich der Zustand des Patienten täglich verschlechterte, wurde er zur Adrenalektomie in unsere Klinik eingewiesen. Am 31.1.1969 wurde nach querer Oberbauchlaparotomie eine bilaterale totale Adrenalektomie durchgeführt. Histologie: diffuse und herdförmig kleinknotige Nebennierenrindenhyperplasie beidseits. Postoperativer Verlauf: Antibiotische Abdeckung mit Penicillin und Oxacillin, Hydrocortisonsubstitution, trotz Kaliumsubstitution und Gabe von Spironolacton blieben Hypokaliämie und Alkalose bis zur Verlegung in internistische Nachbehandlung bestehen. Im Juli desselben Jahres wurde bei dem Patienten in der Neurochirurgischen Klinik der Universität München ein großes Hypophysenadenom entfernt, das das Chiasma und die angrenzenden Teile des Sehnerven bereits angehoben und abgeplattet hatte. Ein Chiasmasyndrom bestand nicht.

Tabelle 8: Cushing-Syndrom, Häufigkeit der klinischen Symptome und Befunde

Vollmondgesicht	85%	Allgemeine Leistungsminderung	23%
Stammfettsucht	84%	Rücken-und andere Knochenschmerzen	20%
Hirsutismus bei Frauen	78%	Hämorrhagische Diathese	20%
Hypertonie	64%	Oligomenorrhoe bei Frauen	20%
Striae rubrae distensae	53%	Kopfschmerzen	18%
Osteoporose	44%	Polyglobulie	18%
Amenorrhoe bei Frauen	42%	Hypokaliämie	18%
Müdigkeit	35%	Akne	16%
Büffelhöcker	32%	Potenzminderung bei Männern	14%
Muskelatrophie bzw.-Schwäche	31%	Pathologische Frakturen	12%
Subklinischer Diabetes mellitus	29%	Alkalose	12%
Manifester Diabetes mellitus	28%	Nierensteine	9%
Psychische Veränderungen	28%	Schlechte Wundheilung, Ulcera cruris	8%
Knöchelödeme	23%	Leichte Verletzlichkeit der Haut	7%

Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Operationen, die bei den Patienten mit Cushing-Syndrom durchgeführt wurden. Die Zahl der Operationen ist größer als die Zahl der Patienten, da einige von ihnen mehrfach operiert wurden. Zweizeitige bilaterale totale und subtotale Adrenalektomien wurden jeweils als 1 Operation gewertet.

25 Patienten wurden einseitig adrenalektomiert, und zwar 10 auf der rechten und 15 auf der linken Seite. In 40 Fällen wurde eine bilaterale totale Adrenalektomie vorgenommen. Dabei wurde 21mal ein einzeitiges und 19mal ein zweizeitiges Vorgehen gewählt. 5mal wurde eine subtotale Adrenalektomie durchgeführt, jeweils verteilt auf 2 Sitzungen. 2mal mußte eine Restnebennieren nach vorausgegangener subtotaler Adrenalektomie entfernt werden. 3mal wurde in Fällen von Cushing-Rezidiv (1mal nach subtotaler Adrenalektomie, 2mal beidseits bei einem Patienten nach totaler Adrenalektomie) eine Nebennierenloge freigelegt, ohne daß Nebennierengewebe auffindbar war. 1mal war bei einer Reintervention wegen eines Nebennierenrindencarcinoms die Metastasierung schon so weit fortgeschritten, daß der Eingriff als Probelaparotomie beendet werden mußte. 1mal wurde ein Carcinom-Rezidiv reseziert.

Die Eingriffe bei Patienten mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie zeigt Tabelle 10.

Diejenigen Patienten, bei denen bereits vor dem Berichtszeitraum oder in anderen Kliniken Nebennierenoperationen oder Hypophysenbestrahlungen durchgeführt worden waren, sind in Tabelle 3 (siehe Seite 12) zusammengefaßt.

Von den 57 Patienten mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie wurden 40 auf beiden Seiten total adrenalektomiert. Bei einer Patientin war 1959 die Hypophyse bestrahlt und die linke Nebenniere entfernt worden, sie kam 1960 zur rechtsseitigen Adrenalektomie. Eine Patientin war 1956 wegen eines Cushing-Syndroms linksseitig adrenalektomiert worden, das Krankheitsbild hatte sich jedoch nur vorübergehend gebessert, sodaß sie 1960 auch auf der rechten Seite adrenalektomiert werden mußte.

Tabelle 9: Operationen bei Patienten mit Cushing-Syndrom, n=77

Art der Operation	n	%
Bilaterale totale Adrenalektomie	40	51,9
davon einzeitig	21	27,3
zweizeitig	19	24,7
Subtotale Adrenalektomie	5	6,5
Unilaterale Adrenalektomie	25	32,5
davon rechts	10	13,0
links	15	19,5
Entfernung einer Rest-NN	2	2,6
Freilegung einer NN-Loge, kein NN-Gewebe auffindbar	3	3,9
Probelaparotomie bei Metastasierung eines NNR-Carcinoms	1	1,3
Resektion eines Carcinom-Rezidivs	1	1,3

5 Patienten wurden subtotal adrenalektomiert, das heißt es wurde auf einer Seite die ganze Nebenniere entfernt, auf der anderen Seite etwa 4/5 des Organs. Eine Patientin war 1955 rechts subtotal adrenalektomiert worden, 1956 war die Hypophyse bestrahlt worden, das Krankheitsbild hatte sich dennoch verschlechtert und sie wurde bei uns auf der linken Seite total adrenalektomiert.

6 Patienten haben wir unilateral adrenalektomiert: der Grund für die einseitige Adrenalektomie lag einmal in einer Normalisierung der Hormonsekretion nach Entfernung der ersten Nebenniere, in einem anderen Fall unterblieb der Zweiteingriff wegen des schlechten Allgemeinzustandes. Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung ließ sich nicht mehr ermitteln, aus welchem Grund die restlichen 4 Patienten nur auf einer Seite operiert wurden.

Ein Patient war 1959 rechts total und links subtotal adrenalektomiert worden; es kam zur vollständigen Remission des Cushing-Syndroms. 1 1/2 Jahre später entwickelte sich ein Rezidiv und man entschloß sich zur Entfernung des linksseitigen Nebennierenrestes. Da keine Besserung eintrat, wurde 1962 die rechte Nebennierenloge erneut freigelegt, es war jedoch kein Nebennierengewebe auffindbar. Auch eine Hypophysenbestrahlung brachte keinen Erfolg. 1966 schließlich wurde - nachdem sich zwischenzeitlich ein endokrines Psychosyndrom ausgebildet hatte - auch die linke Nebennierenloge erneut freigelegt, wiederum war kein Nebennierengewebe auffindbar. Die Behandlung wurde von internistischer Seite fortgeführt.

Ein Patient war 1959 links total und rechts subtotal adrenalektomiert worden, nach vorübergehender Besserung wurde 1962 die Rest-Nebenniere entfernt, da die Symptomatik wieder zugenommen hatte. Eine Patientin war 1962 rechts total und links subtotal adrenalektomiert worden. Da nach vorübergehender Besserung ein Rezidiv auftrat, wurde 1965 in unserer Klinik versucht, den Nebennierenrest zu entfernen, der jedoch nicht auffindbar war.

Tabelle 10: Cushing-Syndrom, Operationen bei Patienten mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie, n = 57

Art der Operation	n	Frühere Hypophysenbestrahlung
Bilaterale totale Adrenalektomie	40	1
Unilaterale Adrenalektomie nach früherer kontralateraler Adrenalektomie	2	1
Subtotale Adrenalektomie (eine Seite total, eine Seite subtotal)	5	
Unilaterale Adrenalektomie nach früherer subtotaler Adrenalektomie auf der kontralateralen Seite	1	1
Unilaterale Adrenalektomie	6	
Entfernung einer Rest-Nebenniere nach früherer subtotaler Adrenalektomie, vergebliche Freilegung der re. Nebennierenloge, vergebliche Freilegung der li. Nebennierenloge	1	
Entfernung einer Rest-Nebenniere nach früherer subtotaler Adrenalektomie	1	
Vergebliche Freilegung der li. Nebennierenloge nach früherer subtotaler Adrenalektomie	1	

Bei den beiden Patienten mit Hypophysenadenom wurde sowohl der Hypophysentumor entfernt als auch eine bilaterale totale Adrenalektomie durchgeführt. Der eine Patient wurde bereits in einer Kasuistik beschrieben (siehe Seite 24). Bei dem anderen Patienten wurde zunächst in der Neurochirurgischen Klinik der Universität München ein Mikroadenom der Hypophyse auf transsphenoidalem Weg entfernt. Da sich das Cushing-Syndrom nicht zurückbildete, wurden 4 Monate später die Nebennieren entfernt.

Bei den 8 Patienten mit einem Nebennierenrindenadenom exstirpierten wir jeweils den Tumor einschließlich der zugehörigen Nebenniere.

Die Eingriffe der 8 Patienten mit Nebennierenrindencarcinom und Cushing-Symptomatik wurden bereits auf Seite 14 und in Tabelle 4 genau beschrieben. 4mal gelang es aus der Sicht des Chirurgen, den Tumor vollständig zu entfernen, 3mal war dies nicht mehr möglich. Bei einer Patientin wurde 1958 ein linksseitiger Nebennierentumor entfernt und damals für ein Adenom gehalten. Nach vorübergehender Besserung nahm 1960/61 die Cushing-Symptomatik wieder zu und die Patientin wurde rechtsseitig adrenalektomiert. Kurz darauf verstarb sie und man entdeckte bei der Sektion ein Carcinom-Rezidiv auf der linken Seite. Bei einer Patientin entwickelten sich nach der Exstirpation des Carcinoms 2 apfelgroße Rezidivtumoren, die wiederum entfernt werden konnten. Eine Patientin wurde ein Jahr nach der Erstoperation erneut laparotomiert, wegen ausgedehnter Metastasierung lag jedoch ein inoperabler Zustand vor.

Die Freilegung der Nebennierenregion erfolgte in der überwiegenden Zahl der Fälle (7mal) von retroperitoneal her und zwar typischerweise über einen hockeyschlägerförmigen Flankenschnitt in Höhe der 12. Rippe mit paravertebraler Verlängerung nach cranial. Meist wurde dabei die 12. Rippe, gelegentlich auch die 11. Rippe ganz oder teilweise subperiostal reseziert. Das Vorgehen wurde jeweils den individuellen räumlichen Verhältnissen angepaßt. Bei Eröffnung beider Nebennierenloggen innerhalb einer Sitzung wurden die Patienten in Bauchlage, bei einseitigem Vorgehen in Bauch- oder Seitenlage operiert.

Lediglich 6mal wurde ein transperitoneales Vorgehen bevorzugt und zwar in Form einer queren Oberbauchlaparotomie oder über einen rechts- bzw. linksseitigen Rippenbogenrandschnitt.

1mal wurde zur Entfernung eines Nebennierencarcinoms ein trans-thorakales Vorgehen gewählt.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der intraoperativen Komplikationen bei den Patienten mit Cushing-Syndrom (Erläuterungen siehe Kommentar zu Tabelle 5). Die häufigste Komplikation war eine Eröffnung der Pleura; nur 2mal mußte kurzfristig eine Saugdrainage angelegt werden.

Tabelle 11: Intraoperative Komplikationen bei NNR-Operationen wegen Cushing-Syndrom, n = 101

Art der Komplikation	n	%
Herzstillstand	2	2,0
Verletzung der V.cava	4	4,0
Eröffnung der Pleura	30	29,7
Stärkere Blutung	1	1,0
Verletzung der Milz	1	1,0

Tabelle 12: Postoperative Komplikationen bei NNR-Operationen wegen Cushing-Syndrom, n= 101

Art der Komplikation	n	%
Sekundärheilung	18	17,8
Lungenembolie	5	5,0
Tiefer gelegene Abszesse und Fisteln	4	4,0
Depressive u./o. psychotische Zustände	3	3,0
Akute Gastrointestinalblutung	2	2,0
Tiefe Beinvenenthrombose	2	2,0
Harnwegsinfekt	2	2,0
Plötzlicher Herzstillstand	1	1,0
Hämorrhagischer Schock	1	1,0
Pleuraerguß	1	1,0
Pleuraempyem	1	1,0
Pneumonie	1	1,0
Lungenödem	1	1,0
Paralytischer Ileus	1	1,0
Suizidversuch	1	1,0

In der postoperativen Phase (Zeitraum bis zur Klinikentlassung) verstarben 5 Patienten. Zusammen mit dem bereits intraoperativ verstorbenen Patienten ergibt sich eine Gesamtzahl von 6 Todesfällen während des Klinikaufenthaltes, was einer Letalität von 8,2% entspricht (n = 73).

Tabelle 7 (siehe Seite 19) zeigt die Grundkrankheiten, die Art der Operation, den Verlauf, den Zeitpunkt und die Ursachen des Todes bei diesen Patienten. Deshalb wird an dieser Stelle nicht erneut darauf eingegangen.

Tabelle 12 zeigt die Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen bei den Patienten mit Cushing-Syndrom.

Sekundärheilungen waren die mit Abstand häufigste Komplikation, die insgesamt 18mal auftrat. Bei weiteren 4 Patienten entwickelten sich tiefer gelegene Abszesse und Fisteln, die einer

operativen Revision bedurften. 5 Patienten machten eine Lungenembolie durch, die bei allen beherrscht werden konnte. Der Abstand dieses Ereignisses zur Operation lag zwischen 11 Tagen und 4 Wochen. 3 Patienten gerieten im Gefolge der hormonellen Umstellung in depressive und/oder psychotische Zustände, einer davon beging einen Suizidversuch. Bei 2 Patienten kam es zu akuten gastrointestinalen Blutungen, die letztlich einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Tabelle 7). Alle übrigen Komplikationen hatten eine Häufigkeit unter 2 %.

3. Conn-Syndrom

4 Patienten wurden wegen eines Conn-Syndroms an den Nebennieren operiert. Es handelte sich um 2 Männer und 2 Frauen, die zwischen 31 und 48 Jahre alt waren.

Diese Patienten werden im folgenden beschrieben.

Patient P.T.:

Patient P.T., 29, wurde mit der Diagnose Conn-Syndrom eingewiesen. Seit 13 Jahren war ein Hypertonus bekannt. Er litt unter Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Nykturie und starkem Durstgefühl. Außerdem bestanden Schlaflosigkeit, Nervosität und allgemeine Leistungsschwäche. Bereits 2mal war ein schlecht heilendes Ulcus am rechten Unterschenkel aufgetreten. Befunde: RR um 250/160 mmHg, Hypokaliämie mit Werten bis zu minimal 2,35 mval/l, Natrium 146 mval/l, pH 7,6, Standardbikarbonat 30 mval/l, Aldosteronausscheidung bei 4 Kontrollen deutlich vermehrt. Infusionsurogramm und Retropneumoperitoneum waren unauffällig. Am 18.4.1963 erfolgte die totale Adrenalektomie links in Rechtsseitenlagerung von retroperitoneal her mit Resektion der 12. Rippe. Das Organ war makroskopisch deutlich vergrößert. Die Histologie ergab: Kleinknotige, adenomatöse Hyperplasie, deutliche Verbreiterung der Zona glomerulosa, Befund entspricht Bild bei Conn-Syndrom. Intra- und postoperativ wurde der Patient mit Hydrocortison und anfangs auch mit dem Mineralocorticoid Desoxycorticosteronacetat substituiert, antibiotische Abdeckung mit Rolitetetracyclin. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Nach 2 Wochen wurde der Patient zur internistischen Nachbehandlung verlegt, zu diesem Zeitpunkt hatte sich der Blutdruck noch nicht normalisiert.

Patient F.E.:

Patient F.E., 34, wurde mit der Diagnose Conn-Syndrom, Verdacht auf Nebennierenrindenadenom eingewiesen. Seit 9 Jahren war ein Hypertonus bekannt, vor 6 Jahren traten hypokaliämische Muskellähmungen auf, seit 1 Jahr bestanden stärkere Kopfschmerzen, von occipital ausgehend, bei einer Kur wurde eine hypokaliämische Alkalose festgestellt. Befunde: RR 230/160 mmHg,

Kalium zuletzt 3,4-4,5 mval/l, ph 7,45, Standardbikarbonat 30 mval/l, unter Kochsalzbelastung (log NaCl/die) lag die Aldosteronausscheidung bei 51,3 μ g/die, das Kalium sank auf 2,6 mval/l ab. Aortographie mit beidseitiger selektiver Renovasographie: links-o.B., rechts- ca.haselnußgroße Gefäßanreicherung in der Nebennierenloge. Am 14.3.1972 wurde die rechte Nebenniere in Seitenlage von retroperitoneal her unter Resektion der 11. u. 12. Rippe aufgesucht, Exstirpation eines kirschgroßen derben Tumors unter Belassung der restlichen Nebenniere. Die Histologie ergab: Nebennierenrindenadenom. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, der Blutdruck sank auf Werte um 170/120 mmHg, das Serumkalium normalisierte sich.

Patientin R.S.:

Patientin R.S., 31, wurde mit der Diagnose Conn-Syndrom, Verdacht auf Nebennierentumor links eingewiesen. Seit 7 Jahren bestand ein Hypertonus mit Werten bis 180/120 mmHg. Befunde: Kalium 1,9 mval/l, Aortographie: atypisches, kleines Gefäß links etwa 4 cm oberhalb der A. renalis schräg nach lateral oben ziehend, Nebennierenszintigraphie: vermehrte Speicherung links, Retroperitoneum: Verdacht auf Nebennierentumor links, selektive Katheterisierung der Nebennierenvenen mit seitengetrennter Blutentnahme: Aldosteronspiegel linksseitig erhöht. Bereits praeoperativ gelang durch Gabe von Spironolacton und Kalium die Normalisierung von Blutdruck und Serumkalium. Am 1.2.1974 wurde die Patientin mit einem queren Oberbauchschnitt laparotomiert und die linke Nebenniere entfernt, die einen etwa haselnußgroßen Tumor trug; die rechte Nebenniere war subnormal groß und wurde belassen. Die Histologie ergab: Nebennierenrindenadenom, restliche Nebenniere atrophisch. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, Elektrolyte und Blutdruck normalisierten sich.

Patientin R.E.:

Patientin R.E., 48, wurde mit der Diagnose Conn-Syndrom, Verdacht auf Nebennierentumor links eingewiesen. Seit 15 Jahren war eine Hypertonie bekannt, mehrmals waren schwere hypokaliämische Zustände (Kalium bis zu 1,6 mval/l) mit ausgeprägter Adynamie

und Muskelschwäche aufgetreten. Befunde: Blutdruck zuletzt 170/100 mmHg, Aldosteron im peripheren Blut mit 40 - 50 ng% deutlich erhöht, Plasmapreninaktivität supprimiert, selektive Blutentnahme aus den Nebennierenvenen: rechts-mißlungen, links-Aldosteronspiegel um den Faktor 8 höher als im peripheren Blut, Aortographie: 7 - 8 mm große Kontrastmittelanreicherung links, die selektive Nebennierenaortographie gelang nicht, selektive Nebennierenphlebographie: 7 - 8 mm große Kontrastmittelanreicherung links. Am 1.4.1976 wurde die linke Nebenniere entfernt, die einen kirschgroßen Tumor trug. Die Histologie ergab: Nebennierenrindenadenom. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Blutdruck und Serumkalium normalisierten sich rasch.

4. Adrenogenitales Syndrom

5 Frauen hatten ein adrenogenitales Syndrom. Sie waren zwischen 24 und 50 Jahre alt.

Diese Patientinnen werden im folgenden beschrieben.

Patientin T.S.:

Patientin T.S., 28, hatte seit 8 Jahren unregelmäßige Zyklen mit monophasischem Temperaturverlauf. In der gleichen Zeit entwickelte sich zunehmend ein männlicher Behaarungstypus mit Bartwuchs und Behaarung der Extremitäten. Andere Virilisierungsmerkmale fehlten. Die 17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stunden-Urin war leicht erhöht. Auf Grund von Retroperitoneum und Nierenangiographie wurde der Verdacht auf einen linksseitigen Nebennierentumor geäußert. Am 16.9.1963 wurde in rechter Seitenlage von retroperitoneal her die linke Nebenniere entfernt; das Organ war vergrößert, trug aber keinen Tumor. Die Histologie ergab: Nebennierenrindenhyperplasie. Die Bauchhöhle wurde eröffnet und die rechte Nebenniere palpiert; sie war von normaler Größe und Konsistenz. Postoperativer Verlauf: Trotz Gabe von Rolitetetracyclin kam es zur Sekundärheilung, am 12. postoperativen Tag mußte die Wunde gespreizt werden, wobei sich aus einer mandarinengroßen subphrenischen Abszesshöhle rahmiger Eiter entleerte.

Da kein Nebennierentumor gefunden wurde und die 17-Ketosteroidausscheidung nur leicht erhöht war, ließ sich die Ursache der Störung nicht zweifelsfrei sichern.

Patientin H.B.:

Patientin H.B., 24, zeigte seit 10 Jahren deutliche Virilisierungserscheinungen: Bartwachstum, männliche Pubes, starke allgemeine Körperbehaarung, besonders an Ober- und Unterschenkeln, Clitorishypertrophie, unterentwickelte Mammae, Fehlen des weiblichen subcutanen Fettpolsters, aber keine männliche Muskelentwicklung. Der Cyclus war unregelmäßig, z.T. anovulatorisch; die Menses waren zum Teil schmerzhaft, sistierten einmal 2 Jahre völlig. Die Patientin war durch ihre körperliche Erscheinung psychisch stark beeinträchtigt, hatte sich völlig von der

Umwelt isoliert, beging mehrere Suizidversuche. Die 17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stunden-Urin lag im oberen Normbereich und sank nach Gabe von 6-Methylprednisolon um ca.50% ab. Retroperitoneum und selektives Renovasogramm ergaben den Verdacht auf einen Nebennierentumor links. Am 5.4.1966 wurde die linke Nebenniere von retroperitoneal her freigelegt und in toto entfernt, obwohl sie nicht wesentlich vergrößert erschien. Die Histologie ergab: Adenomatöse Nebennierenrindenhyperplasie. Unter Gabe von Rolitetetracyclin und vorübergehender Hydrocortisonsubstitution war der postoperative Verlauf frei von Komplikationen.

Da kein Nebennierentumor gefunden wurde, ist auch hier die Ursache der Virilisierung nicht zweifelsfrei gesichert. 7.

Patientin A.S.:

Patientin A.S., 26, hatte seit mehr als 10 Jahren einen mäßigen Hirsutismus und eine Oligomenorrhoe. Es bestand eine Graviditas Mens IV. Laborbefunde: 17-Ketosteroidausscheidung 80 - 230 mg/die, im Dexamethasontest keine Suppression, 17-OH-CS-Ausscheidung normal, Plasmacortisol normal, Kalium 3,5 mval/l. Aortographie: ca. mandarinengroßer Tumor oberhalb der linken Niere. Am 29.6.1967 wurde die linke Nebennierenloge von retroperitoneal her freigelegt. Dabei riß die Pleura etwas ein und wurde übernäht. Die Nebenniere war in Form und Konsistenz völlig normal. Man fand jedoch ventral von Niere und Nebenniere einen doppelt-faustgroßen, gut abgekapselten Tumor (Gewicht 430 g), der in toto entfernt wurde. Histologie: Gewebe entsprechend einem Nebennierenrindencarcinom, wahrscheinlich von heterotopem Nebennierenrindengewebe ausgehend. Der postoperative Verlauf war bis auf einen Harnwegsinfekt mit Escherichia coli komplikationslos. Eine Schwangerschaftsunterbrechung und Nachbestrahlung wurden für die Zeit nach der Klinikentlassung vorgesehen.

Patientin T.H.:

Patientin T.H., 50, hatte vor 7 Jahren ihre letzte Periode. Seitdem entwickelte sich ein zunehmender Hirsutismus mit Bartwuchs,

männlichen Pubes, vermehrter Behaarung der Extremitäten, starker Brustbehaarung und Ausbildung einer Stirnglatze. Die Stimme wurde tiefer. Zusätzlich wurde ein labiler Hypertonus mit Werten zwischen 180/110 und 140/80 mmHg festgestellt. Im letzten halben Jahr Müdigkeit und 9 kg Gewichtsabnahme. Laborbefunde: 17-Ketosteroidausscheidung bis zu 93 mg/die erhöht, im Dexamethasonrest keine Suppression, Plasmacortisol normal, Kalium 2,8 mval/l. Infusionsurogramm und Tomogramm: faustgroße Gewebsvermehrung im Bereich des linken oberen Nierenpols. Das Retropneumoperitoneum wurde wegen plötzlicher Herzrhythmusstörungen bei Luftembolie nicht zu Ende geführt. Aortographie: oberhalb der linken Niere gefäßfreier Bezirk, keine Tumorgefäße. Am 27.8.1973 wurde über einen linksseitigen Rippenbogenrandschnitt transperitoneal die linke Nebennierenloge freigelegt und ein faustgroßer Tumor mit anhängenden Nebennierenanteilen reseziert. Histologie: Nebennierenrindenadenom mit zum Teil ausgeprägten Zellatypien und Nekrosen, kein infiltratives Wachstum, restliche Nebennierenrinde atrophisch. Postoperativer Verlauf: keine Komplikationen, Gabe von Gentamycin, Hydrocortisonsubstitution in absteigender Dosierung, Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung auf weniger als 6 mg/die.

Patientin M.G.:

Patientin M.G., 38, litt seit 2 Jahren unter Heiserkeit; seit 1 Jahr bestanden eine sekundäre Amenorrhoe und ein Hirsutismus mit Bartwuchs, männlichen Pubes, sowie starker Behaarung der Extremitäten. Außerdem fanden sich eine massive Klitorishypertrophie und ein leichter Büffelnacken. Der Blutdruck lag im Normbereich. Laborwerte: Plasmacortisol normal, 17-OH-CS/24Std.-Urin mäßig erhöht bis zu 26 mg/die, 17-Ketosteroide um 50mg/die, Testosteron und Androstendion im Plasma stark erhöht. Selektive Blutentnahme aus den Nebennierenvenen: Im Blut der rechten Nebennierenvene ist der Testosteron - und Androstendionspiegel gegenüber der linken Nebennierenvene und dem peripheren Blut erhöht. Infusionsurogramm, Aortographie und Computertomogramm waren unauffällig. Retropneumoperitoneum: Tumor von 4 cm Durchmesser rechts, linke Seite unauffällig. Selektive Nebennieren-

Phlebographie: 4 x 5 cm großer Tumor im Nebennierenbereich rechts, linke Seite nicht darstellbar. Im Oktober 1976 wurde die rechte Nebennierenregion in Bauchlage von retroperitoneal her freigelegt, man fand einen enteneigroßen, gut abgekapselten Tumor mit anhängendem Nebennierengewebe, dieser wurde vollständig entfernt. Histologie: Solides Nebennierenrindenadenom mit ausgeprägten Zellatypien, keine sicheren Malignitätskriterien, restliches Nebennierengewebe atrophisch. Der postoperative Verlauf war unter Hydrocortisonsubstitution in absteigender Dosierung frei von Komplikationen.

5. Hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom

2 Patienten hatten ein hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom. Es handelte sich um 1 Mann und 1 Frau, die 48 und 51 Jahre alt waren.

Diese Patienten werden im folgenden beschrieben.

Patient K.B.:

Patient K.B., 48, litt seit 1 1/2 Jahren an drückenden, ziehenden Schmerzen im rechten Oberbauch und in der rechten Lumbalregion. Außerdem bestand eine Pollakisurie. Bei der klinischen Untersuchung fand sich ein streng umschriebener Druckschmerz im Epigastrium. Folgende Befunde wurden erhoben - Magen-Darm-Passage: frisches Ulcus im Bulbus duodeni; Infusionsurogramm: rechte Nebenniere auf das 3fache vergrößert, Kompression des rechten oberen Nierenpols, multiple, kleinfleckige Verkalkungen im Bereich der rechten Nebenniere; Renovasographie: rechte Nebenniere deutlich vergrößert. Am 29.1.1969 wurde das rechte Nierenlager von retroperitoneal her aufgesucht. Man fand am oberen Nierenpol einen faustgroßen, mit der Umgebung verbackenen Tumor, der die V.cava breit infiltrierte hatte. Es wurde eine Nephrektomie und Resektion des Tumors vorgenommen, wobei ein ca. pflaumengroßer Anteil verblieb, da es nicht gelang, ihn von der V.cava abzulösen. Bei der Operation wurde die rechte Pleurahöhle eröffnet. Der Defekt wurde verschlossen und eine Drainage eingelegt. Die Histologie ergab ein Nebennierenrindencarcinom. Postoperativer Verlauf: vorübergehend mantelförmiger Pleuraerguß rechts, Sekundärheilung trotz antibiotischer Abdeckung mit Chloramphenicol, sonst keine Komplikationen. Nach Verlegung zur internistischen Nachbehandlung wurde eine Kobalt-60-Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 3200 R auf das rechte Nierenfeld verabreicht. Bei einer Kontrolluntersuchung 4 Monate postoperativ fand sich kein Hinweis auf Rezidiv oder Metastasen.

Patientin L.D.:

Patientin L.D., 51, erlitt im Juli 1971 einen Kreislaufkollaps, es wurde eine hypochrome Anämie und eine BSG-Beschleunigung von

48/83 mm festgestellt. Kurz darauf setzten intermittierend kolikartige Schmerzen im Epigastrium sowie Schmerzen im LWS-Bereich ein. Nach internistischer Durchuntersuchung wurde die Patientin mit Verdacht auf Pankreasschwanztumor in unsere Klinik eingewiesen. Am 27.10.1971 wurde nach Laparotomie über einen linksseitigen Rippenbogenrandschnitt ein kindskopfgroßer Nebennierentumor entfernt. Die Histologie ergab ein Nebennierenrindencarcinom. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. 2 Jahre später traten erneut kolikartige Schmerzen im linken Oberbauch auf, außerdem Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Befunde - Cavographie und Lymphographie waren unauffällig; Renovasographie: Tumor im Bereich des linken oberen Nierenpols; Leberszintigramm. Verdacht auf solitären Parenchymdefekt im linken Leberlappen. Am 27.6.1973 wurde die Relaparotomie durchgeführt, man fand einen ca. mandarinengroßen Rezidivtumor mit ausgedehnter Metastasierung, der Zustand war inoperabel. Der unmittelbare postoperative Verlauf war frei von Komplikationen.

6. Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren

In dieser Rubrik sind 4 Patienten zusammengefaßt, die an den Nebennieren operiert wurden, sich aber nicht in eine der obigen Kategorien einordnen ließen. Es handelt sich um 2 Männer und 2 Frauen, die zwischen 23 und 65 Jahre alt waren.

Diese Patienten werden im folgenden beschrieben.

a) Aldosteronismus unklarer Genese

Patientin E.L., 23, litt an einem Hyperaldosteronismus mit ausgeprägter hypokaliämischer Alkalose ohne Hypertonie. Auf Grund von Retropneumoperitoneum und selektiver Nebennierenarteriographie bestand der Verdacht auf einen linksseitigen Nebennierentumor. Am 5.7.1965 erfolgte die Freilegung der linken Nebenniere. Das Organ war jedoch völlig unauffällig und wurde nach Entnahme einer Probeexcision belassen. Die Histologie ergab: Keine Hyperplasie, das morphologische Bild spricht für eine Funktionssteigerung der Zona glomerulosa. Der postoperative Verlauf war frei von Komplikationen.

b) Metastase eines linksseitigen Hypernephroms in der rechten Nebenniere

Patient O.H., 62. hatte ein Hypernephrom der linken Niere mit Metastasierung in die rechte Nebenniere. Am 11.8.1966 wurde die rechte Nebennierenloge von retroperitoneal her freigelegt. Es fand sich ein gut apfelgroßer, mit der Umgebung verwachsener Tumor, der schrittweise abgelöst und exstirpiert wurde. Es kam zu einem kleinen Einriß der Pleura parietalis, der sofort verschlossen wurde. 14 Tage später erfolgte die Entfernung der linken Niere, die im Bereich des unteren Pols einen Tumor von ca. 5 cm Durchmesser trug. Paraaortale Lymphknotenmetastasen waren nicht vorhanden. Das histologische Ergebnis lautete:

1. Metastase eines hypernephroiden Nierencarcinoms in der rechten Nebenniere, 2. hypernephroides Nierencarcinom. Postoperativ erhielt der Patient Endoxan und Chloramphenicol, bis zur Verlegung in internistischen Nachbehandlung traten keine Komplikationen auf.

c) Mineralocorticoidsyndrom mit vermehrter Sekretion von Desoxycorticosteron

Patient J.K., 48, hatte seit 20 Jahren eine Hypertonie (Werte zuletzt um 190/130 mmHg), litt an Angina pectoris und hatte 1960 und 1962 jeweils einen Myocardinfarkt durchgemacht. Bei wiederholten Untersuchungen fand sich konstant eine Hypokaliämie mit Werten zwischen 2,8 und 3,7 mval/l, sowie eine leichte Alkalose. Die Aldosteronsekretion war normal, ebenso die Katecholaminausscheidung, die Sekretion von Desoxycorticosteron dagegen erhöht. Da sich der Hypertonus medikamentös nicht ausreichend einstellen ließ, wurde von internistischer Seite die beidseitige totale Adrenalektomie vorgeschlagen. Am 23.2.1968 erfolgte die bilaterale totale Adrenalektomie in Bauchlage von retroperitoneal über 2 getrennte Flankenschnitte. Die beiden Organe waren von normaler Größe und Konsistenz. Auf der linken Seite entstand ein kleiner Pleuraeinriß, der übernäht wurde. Die Histologie ergab: mäßige Rindenhyperplasie mit Strukturveränderungen der Zona glomerulosa. Unter antibiotischer Abdeckung mit Chloramphenicol und Hydrocortisonsubstitution war der postoperative Verlauf komplikationslos. Der Blutdruck sank auf Werte um 155/100 mmHg ab, das Serumkalium normalisierte sich.

d) Hormoninaktive Nebennierencyste

Bei der Durchuntersuchung der 65jährigen Patientin E.H. anlässlich einer vorgesehenen gynäkologischen Operation war das rechte Nierenlager klopfschmerzhaft. Man tastete einen prallelastischen, ca. apfelgroßen, gegen den rechten Leberlappen gut abgrenzbaren Tumor. Der Blutdruck lag im Normbereich, es bestanden ein Diabetes mellitus und eine Hyperlipidämie. Befunde - Infusionsurogramm: ca. 10 cm im Durchmesser große Gewebsvermehrung in Projektion auf den craniomedialen Abschnitt der rechten Niere, Kompression der cranialen Kelchgruppen; Renovasographie rechts: cystischer Tumor oberhalb der rechten Niere, Versorgung über die A. suprarenalis, stellenweise Tumorgefäße. Am 21.11.1973 wurde über einen rechtsseitigen queren Oberbauchschnitt die rechte Nebennierenloge freigelegt. Man fand einen gut faustgroßen, runden, prallelastischen Tumor, der in toto entfernt wurde.

Die daneben liegende Nebenniere und die Niere wurden belassen. Beim Aufschneiden erwies sich der Tumor als Cyste, die mit einer grau-grünen, bröckeligen Flüssigkeit gefüllt war. Das histologische Ergebnis lautete: Cyste mit etwa 2 mm dicker, derber Kapsel, die mit bröckeligem, zum Teil verflüssigten nekrotischen Material angefüllt ist. Vom Zelltyp her handelt es sich um ein abgekapseltes Hämatomgewebe mit herdförmigen Verkalkungen im Kapselbereich. Kein Anhalt für Malignität oder Tuberkulose. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

II. S p ä t e r g e b n i s s e

1. Allgemeine Daten

Die Durchführung der Fragebogenaktion wurde bereits auf Seite 3 erläutert. 77 Fragebögen wurden verschickt, 70 (90,7%) davon wurden beantwortet. 51mal antworteten die Patienten selbst. 7 Fragebögen blieben unbeantwortet. 19mal wurde uns der Tod der Patienten mitgeteilt (Tabelle 13).

Verschickte Fragebögen	77		
Beantwortet	70	davon verstorben	19
Unbeantwortet	7		

Tabelle 13: Fragebogenaktion, Ergebnis

a) Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum von der letzten Operation in unserer Klinik bis zur Beantwortung des Fragebogens bzw. bis zum Tod der Patienten lag zwischen 4 Monaten und fast 17 Jahren. Bei 2 Patienten ist uns der Zeitpunkt des Todes nicht bekannt (Tabelle 14).

Beobachtungszeitraum	0 - 5 Jahre	24
	5 - 10 Jahre	16
	10 - 17 Jahre	28
	verstorben, Zeitpunkt unbekannt	2

Tabelle 14: Zeitraum bis zur Beantwortung des Fragebogens bzw. bis zum Tod der Patienten, n = 70

b) Früh-und Spätletalität

Tabelle 15 faßt alle uns bekannten Todesfälle zusammen. Während des Klinikaufenthaltes verstarben 6 Patienten (siehe Tabelle 7). Seit der Entlassung aus der Klinik sind 19 weitere Patienten verstorben. Die Todesursachen und Überlebenszeiten werden, soweit bekannt, bei den einzelnen Krankheitsbildern aufgeführt.

Zeitpunkt des Todes	n	%	Benigne Erkrankungen	Maligne Erkrankungen
Tod während des Klinik-aufenthaltes	6	6,8	4	2
Tod nach Klinik-entlassung	19	21,6	11	8
Gesamtzahl der Todesfälle	25	28,4	15	10

Tabelle 15: Früh- und Spätletalität bei Patienten mit
NNR-Operationen, n = 88

c) Ergebnisse der Therapie bei Patienten mit Malignomen der Nebenniere

In unserem Krankengut hatten 12 Patienten eine maligne Nebennierenerkrankung. Die bei diesen Patienten durchgeführte Therapie wurde in Tabelle 4 dargelegt. Tabelle 16 zeigt in Ergänzung dazu die Überlebenszeiten der Patienten.

Patientin 8 ist 9 Jahre nach der Operation noch am Leben und bei guter Gesundheit. Bei Patientin 1 fehlt jede Information über den Verlauf nach Klinikentlassung. Alle anderen Patienten sind verstorben. Eine Patientin verloren wir kurz nach der Operation durch Herzstillstand bei hämorrhagischem Schock. Bei 2 Patienten ist uns der Zeitpunkt des Todes nicht bekannt. Bei den übrigen Patienten lag die Überlebenszeit zwischen 1 Jahr und 3 1/2 Jahren.

Tabelle 16: Malignome der Nebenniere, Überlebenszeiten

Nr.	Name	Alter, Geschlecht	Diagnose	Verlauf
1	E.P.	38 w.	Cushing, NNR-Carcinom li.	keine Information über die Zeit nach Klinik-entlassung
2	M.K.	30 w.	Cushing, NNR-Carcinom li.	Tod 2 1/2 Jahre nach der Erstoperation, im Anschluß an die zweite Operation, noch während des Klinikaufenthaltes (siehe Tabelle 7)
3	B.R.	16 w.	Cushing, NNR-Carcinom re.	Tod nach 2 Jahren
4	G.H.	19 w.	Cushing, NNR-Carcinom li.	Tod 3 Jahre nach der Erstoperation
5	E.S.	40 w.	Cushing, NNR-Carcinom li.	Tod nach 1 Jahr
6	I.M.	44 m.	Cushing, NNR-Carcinom li.	verstorben, Zeitpunkt unbekannt
7	O.H.	62 m.	Metastase eines Nierencarcinoms in der re. Nebenniere	Tod nach 1 Jahr
8	A.S.	26 w.	AGS, ektopisches NNR-Carcinom li.	Patientin lebt, guter Gesundheitszustand
9	K.B.	48 m.	NNR-Carcinom re., hormoninaktiv	verstorben, Zeitpunkt unbekannt
10	G.R.	34 w.	Cushing, NNR-Carcinom re.	Herzstillstand 1 Std. postoperativ (siehe Tabelle 7)
11	L.D.	51 w.	NNR-Carcinom li., hormoninaktiv	Tod 3 1/2 Jahre nach der Erstoperation
12	K.R.	53 w.	Cushing, NNR-Carcinom re.	Tod 1 1/2 Jahre nach der Erstoperation

2. Cushing-Syndrom

64 der Patienten mit Cushing-Syndrom erhielten einen Fragebogen, 57mal (89,1%) wurde er beantwortet. 43mal antworteten die Patienten selbst (36 mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom, 7 mit Nebennierenrindenadenom). 7 Fragebögen blieben unbeantwortet. 14mal wurde uns der Tod der Patienten mitgeteilt (9 mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom, 5 mit Nebennierenrindencarcinom).

a) Todesfälle

14 Patienten (19,2%, n=73) mit Cushing-Syndrom sind seit der Klinikentlassung verstorben. Darunter waren 9 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom und 5 Patienten mit Nebennierenrindencarcinom. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom 6,1 Jahre, bei den Patienten mit Nebennierenrindencarcinom dagegen nur 1,9 Jahre. Die Patienten mit Nebennierenrindenadenom sind bis auf einen bereits in der Klinik verstorbenen alle noch am Leben. Bei 4 Patienten ist die genaue Todesursache nicht bekannt. 4 Patienten starben durch kardio-vasculäre Komplikationen: 2 hatten eine maligne Hypertonie und Nephrosklerose, jeweils einer erlitt einen Myokardinfarkt und einen apoplektischen Insult. Ein bilateral adrenaletomierter Patient starb nach einer zweitägigen Erkältungskrankheit; möglicherweise war hier eine Addisonkrise bei ungenügender Steroid-Substitution die eigentliche Todesursache.

b) Derzeitiger Gesundheitszustand (Frage 1)

Tabelle 17 zeigt, wie die Frage nach dem derzeitigen Gesundheitszustand von den Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom und von den Patienten mit Nebennierenrindenadenom beantwortet wurde. Diejenigen Patienten, die in unserer Klinik bilateral total adrenaletomiert wurden und diejenigen mit subtotaler Adrenaletomie sind nochmals gesondert zusammengefaßt. Man sieht, daß die überwiegende Mehrzahl (81,4%) der Patienten ihren Gesundheitszustand nach der Operation als gut bis befriedigend empfindet.

Tabelle 17: Cushing-Syndrom, derzeitiger Gesundheitszustand

BH = Bilaterale Hyperplasie

BTA = Bilaterale totale Adrenalektomie

SA = Subtotale Adrenalektomie

Gesundheits- zustand	Gesamtzahl n = 43	BH n = 36	BH, BTA n = 26	BH, SA n = 5	NNR-Adenom n = 7
sehr gut	4 (9,3%)	3 (8,3%)	2 (7,7%)		1
gut	19 (44,2%)	17 (47,2%)	11 (42,3%)	4	2
befriedigend	16 (37,2%)	14 (38,9%)	12 (46,2%)		2
schlecht	4 (9,3%)	2 (5,6%)	1 (3,8%)	1	2

c) Derzeitige Beschwerden und Krankheiten (Frage 2)

Auf die Frage nach derzeitigen Beschwerden und Krankheiten antworteten 19 Patienten (44,2%) mit "nein", hatten also keines von beiden. Tabelle 18 zeigt die genannten Beschwerden und Krankheiten in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit. 8 Patienten (18,6%) hatten eine Herzinsuffizienz, 7 (16,3%) waren weiterhin fettsüchtig. Nur 5 Patienten (11,6%) gaben einen Hypertonus an, während zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 64% der Cushing-Patienten erhöhte Blutdruckwerte hatten. Jeweils 5mal wurde auch über Diabetes mellitus, Beschwerden durch Osteoporose und Müdigkeit geklagt. Alle anderen Symptome wurden von weniger als 10% der Patienten genannt.

Frage 3 brachte kein verwertbares Ergebnis.

d) Substitutionstherapie (Frage 4)

Sämtliche Patienten mit bilateraler Adrenalektomie, 2 Patienten mit subtotaler Adrenalektomie und 1 Patient mit unilateraler Adrenalektomie wegen eines Nebennierenrindenadenoms werden dauernd mit Nebennierenrindenhormonen substituiert. Ein Teil erhält nur Hydrocortison, der andere Teil zusätzlich ein Mineralocorticoid. Die Dosierung des Hydrocortisons liegt zwischen 10 und 50 mg täglich. Als Mineralocorticoid wird fast ausnahmslos Fludrocortison (0,05 - 0,2mg täglich) verwendet, das in Tablettenform erhältlich ist. 2 Patienten erhalten in 4-wöchigem

Tabelle 18: Cushing-Syndrom, derzeitige Beschwerden und Krankheiten.

BH = Bilaterale Hyperplasie

BTA = Bilaterale totale Adrenalektomie

SA = Subtotale Adrenalektomie

Krankheit bzw. Symptom	Gesamt- zahl n = 43	BH n = 36	BH, BTA n = 26	BH, SA n = 5	NNR- Adenom n = 7
Keine Beschwerden bzw. Krankheiten	19 (44,2%)	15 (41,7%)	11 (42,3%)	2	4
Herzinsuffizienz	8 (18,6%)	8 (22,2%)	7 (26,9%)	1	-
Adipositas	7 (16,3%)	7 (19,4%)	4 (15,4%)	1	-
Hypertonie	5 (11,6%)	4 (11,1%)	3 (11,5%)	1	1
Diabetes mellitus	5 (11,6%)	5 (13,9%)	4 (15,4%)	-	-
Beschwerden durch Osteoporose	5 (11,6%)	4 (11,1%)	4 (15,4%)	-	1
Müdigkeit	5 (11,6%)	4 (11,1%)	4 (15,4%)	-	1
Schwäche-bzw. Kollaps- zustände bei NNR-Insuffizienz	3 (7,0%)	2 (5,6%)	1 (3,8%)	-	1
Hyperpigmentierung	3 (7,0%)	3 (8,3%)	3 (11,5%)	-	-
Striae rubrae	3 (7,0%)	3 (8,3%)	3 (11,5%)	-	-
Angina pectoris	3 (7,0%)	2 (5,6%)	1 (3,8%)	1	1
Hypotonie	3 (7,0%)	2 (5,6%)	2 (7,7%)	-	1
Kopfschmerzen	3 (7,0%)	3 (8,3%)	3 (11,5%)	-	-
Vollmondgesicht	2 (4,7%)	2 (5,6%)	2 (7,7%)	-	-
Vermehrte Behaarung	2 (4,7%)	2 (5,6%)	2 (7,7%)	-	-
Libidoverlust	2 (4,7%)	2 (5,6%)	2 (7,7%)	-	-
Depressionen	2 (4,7%)	2 (5,6%)	1 (3,8%)	1	-
Impotenz	1 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (3,8%)	-	-
Diabetische Polyneuropathie	1 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (3,8%)	-	-
Zyklusanomalie	1 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (3,8%)	-	-

Abstand i.m.-Injektionen mit dem Depotpräparat Desoxycorton-önanthat (Tabelle 19).

Die meisten Patienten kommen offenbar mit der Substitutionstherapie gut zurecht. Nur 3 Patientinnen klagen zum gegenwärtigen Zeitpunkt über Schwäche- bzw. Kollapszustände, die als Ausdruck eines Corticoidmangels gedeutet werden müssen. Eine dieser Frauen wurde wegen eines Adenoms linksseitig adrenalectomiert und befindet sich seitdem in einem Zustand der latenten Nebennierenrindeninsuffizienz, die wiederholt dekomensierte und stationäre Aufenthalte erforderlich machte. Eine anfänglich durchgeführte Hydrocortisontherapie wurde wegen Entwicklung eines Psychosyndroms abgebrochen. Die Patientin ist ohne Dauersubstitution und erhält bei Bedarf ACTH-Injektionen. Insgesamt berichten 7 Patienten über derartige Komplikationen; 2 von ihnen wurden einmal bewußtlos in der akuten Addison-Krise in ein Krankenhaus eingewiesen, wo die Situation jedoch beherrscht werden konnte.

Tabelle 19: Cushing-Syndrom, Substitutionstherapie, n = 43

Zustand nach bilateraler Adrenalectomie	28
Hydrocortison	12
Hydrocortison + Fludrocortison	14
Hydrocortison + Fludrocortison + Desoxycorton- önanthat	1
Hydrocortison + Desoxycortonönanthat	1
Zustand nach subtotaler Adrenalectomie	5
Keine Substitution	3
Hydrocortison	1
Hydrocortison + Fludrocortison	1
Unilaterale Adrenalectomie	10
Keine Substitution	9
Hydrocortison	1

e) Subjektive Bewertung des Therapieerfolges (Frage 5)
34 Patienten (79,1%) gaben an, daß sich ihre Beschwerden bzw. Krankheitserscheinungen seit der Operation gebessert hätten. Bei 5 Patienten (11,6%) waren sie unverändert, bei 3 (7,0%) hatten sie sich verschlechtert. Bei einem Patienten hatten sich die Symptome teilweise gebessert, teilweise verschlechtert.

Tabelle 20: Cushing-Syndrom, Bewertung des Therapieerfolges durch die Patienten, n = 43

Entwicklung der Beschwerden bzw. Krankheitserscheinungen	n	%
Gebessert	34	79,1
Teils gebessert, teils verschlechtert	1	2,3
Unverändert	5	11,6
Verschlechtert	3	7,0

Frage 6 wurde zum Teil unter d) mitbeantwortet und erbrachte ansonsten kein verwertbares Ergebnis.

f) Entwicklung von Nelson-Tumoren (Frage 7)

Bei 4 Patienten, die wegen eines Cushing-Syndroms bilateral total adrenalectomiert worden waren, entwickelte sich ein sog. Nelson-Tumor in der Hypophyse, der einen neurochirurgischen Eingriff erforderlich machte (Tabelle 21). Diese Operation verlief in allen 4 Fällen erfolgreich. 3mal lag gleichzeitig eine Hyperpigmentierung der Haut vor, die sich 1mal nach der Hypophysenoperation wieder zurückbildete. Der zeitliche Abstand zwischen Adrenalectomie und Hypophysenoperation lag zwischen 6 und 14 Jahren.

Frage 8 erbrachte kein verwertbares Ergebnis.

Tabelle 21: Cushing-Syndrom, Entwicklung von Nelson-Tumoren
nach bilateraler totaler Adrenalektomie

Nr.	Name	Alter, Geschlecht	Bilaterale Adrenalektomie	Hypophysen- operation	Zeitlicher Abstand
1	M.M.	33 w.	1960	1974	14 Jahre
2	J.K.	30 m.	1966	1973	7 Jahre
3	G.S.	20 w.	1966	1974	8 Jahre
4	R.B.	28 w.	1970	1976	6 Jahre

3. Conn-Syndrom

An 4 Patienten mit Conn-Syndrom verschickten wir Fragebögen, die bis auf einen beantwortet wurden.

Bei Patient P.T., 29⁺, Operation 1963, hat sich die Erkrankung weiter verschlechtert. Im August 1964 wurde er mit Verdacht auf Myocardinfarkt stationär eingewiesen und starb 3 Tage später am 13.8.64 im Alter von 31 Jahren. Obduktionsbefund: Aortenruptur.

Bei Patient F.E., 34, Operation 1972, hat sich die Erkrankung gebessert. Er war bei befriedigendem Gesundheitszustand voll berufstätig. Im Mai 1976 erlitt er eine Subarachnoidalblutung, es wurde ein Aneurysma der A. communicans anterior reseziert. Der Patient hat sich von der Operation, die ja nur kurze Zeit zurückliegt, gut erholt.

Patientin R.S., 31, Operation 1974 ist bei gutem Gesundheitszustand voll berufstätig, klagt allerdings über Kopfschmerzen, Nervosität und Müdigkeit. Der Blutdruck hat sich völlig normalisiert.

⁺ Altersangabe jeweils zum Zeitpunkt der Operation

4. Adrenogenitales Syndrom

4 Patientinnen mit adrenogenitalem Syndrom erhielten einen Fragebogen, alle haben ihn beantwortet. Die Patientin M.G. wurde nicht angeschrieben, da sie erst kurz zuvor operiert worden war.

Patientin T.S., 28⁺, Operation 1963, hat in der Zwischenzeit 3 gesunde Kinder geboren. Der Hirsutismus besteht unverändert, außerdem klagt sie über Rückenschmerzen. Ansonsten fühlt sie sich völlig gesund.

Bei Patientin H.B., 24, Operation 1966, hat sich die Erkrankung weiter verschlechtert, schlechter Gesundheitszustand. Die Patientin ist berufstätig.

Bei Patientin A.S., 26, Operation 1967, haben sich die Krankheiterscheinungen gebessert. Sie befindet sich in gutem Gesundheitszustand.

Bei Patientin T.H., 50, Operation 1973, ist der Haarwuchs an Brust und Oberschenkeln verschwunden, der Bartwuchs ist nur noch gering. Der derzeitige Gesundheitszustand wird als befriedigend bezeichnet. Die Patientin leidet an einer Hypertonie und hat offenbar 1974 einen Schlaganfall erlitten.

⁺ Altersangabe jeweils zum Zeitpunkt der Operation

5. Hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom

Patient K.B., 48, Operation 1969, ist in der Zwischenzeit verstorben; der Zeitpunkt des Todes ist nicht bekannt.

Patientin L.D., 51, Operation 1971 und 1973, ist am 24.4.1975 im Alter von 55 Jahren an ihrem Leiden gestorben.

6. Seltene Ursachen für Eingriffe an den Nebennieren

Alle 4 verschickten Fragebogen wurden beantwortet.

a) Hyperaldosteronismus unklarer Genese

Bei Patientin E.L., 23⁺, Operation 1965, ist die Krankheit unverändert. Sie ist berentet und bezeichnet ihren derzeitigen Gesundheitszustand als befriedigend. Die Hypokaliämie besteht nach wie vor und die Patientin nimmt dagegen Kaliumtabletten ein.

b) Metastase eines linksseitigen Hypernephroms in der rechten Nebenniere

Patient O.H., 62, Operation 1966, ist im Oktober 1967 im Alter von 63 Jahren verstorben.

c) Mineralocorticoidsyndrom mit vermehrter Sekretion von Desoxycorticosteron

Patient J.K., 48, Operation 1968, ist am 16.10.1975 im Alter von 55 Jahren an einem neuerlichen Myocardinfarkt plötzlich verstorben. Vorher sei er mit 16-Methylprednisolon gut eingestellt gewesen.

d) Hormoninaktive Nebennierencyste

Patientin E.H., 65, Operation 1973, hatte von Seiten ihrer Cyste nie Beschwerden gehabt. Die Zuckerkrankheit besteht nach wie vor, ist gut eingestellt. Befriedigender Gesundheitszustand.

⁺ Altersangabe jeweils zum Zeitpunkt der Operation

D. DISKUSSION

Von 1960 - 1976 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität München 88 Patienten, 34 Männer und 54 Frauen, wegen Erkrankungen der Nebennierenrinde operiert. Der weitaus größte Teil davon hatte ein Cushing-Syndrom (83%, 73 Patienten), während Conn-Syndrom (4,5%, 4 Patienten), Adrenogenitales Syndrom (5,7%, 5 Patienten) und hormoninaktive Nebennierenrindencarcinome (2,3%, 2 Patienten) in unserem Krankengut nur vereinzelt anzutreffen waren. Eine Patientin hatte eine hormoninaktive Nebennierencyste. Adrenalektomien wegen metastasierenden Prostate-Carcinoms (4, 31, 39, 45) und metastasierenden Mamma-Carcinoms (12, 30, 56) wurden in unserer Klinik nicht durchgeführt.

In der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wurden zwischen 1969 und 1975 43 Patienten an den Nebennieren operiert. Berücksichtigt man nur die Patienten mit Erkrankungen der Nebennierenrinde, so hatten 24% von ihnen ein Cushing-Syndrom, 32% ein Conn-Syndrom, 16% ein Adrenogenitales Syndrom, 24 % ein hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom und 4 % eine hormoninaktive Nebennierencyste (26). Hier waren also Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom und hormoninaktive Nebennierenrindencarcinome etwa gleich häufig. Blichert-Toft et al. (5) berichten über 84 Patienten, die während 26 Jahren wegen Erkrankungen der Nebennierenrinde operiert wurden. Davon hatten 81% ein Cushing-Syndrom und jeweils 9,5% ein Conn-Syndrom bzw. Adrenogenitales Syndrom. Hormoninaktive Nebennierenrindencarcinome waren im Krankengut nicht vorhanden. Lewinsky et al. (29) betonen die relative Seltenheit von hormoninaktiven Nebennierenrindencarcinomen anhand einer Zusammenstellung von 20 eigenen Patienten aus den Jahren 1948 - 62 und 158 Patienten, die in der Literatur der vergangenen 30 Jahre vorgestellt wurden. Auch beim Conn-Syndrom handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. Die Annahme des Erstbeschreibers (6), daß ca. 20% der sogenannten essentiellen Hypertonien auf einen primären Hyperaldosteronismus zurückgeführt werden könnten, hat sich nicht bestätigt. Scott (48) berichtet über eine Serie von 16 Patienten, die während eines Zeitraums

von 13 Jahren wegen eines Conn-Syndroms operiert wurden. An der Chirurgischen Universitätsklinik Malmö wurden von 1966 - 1976 23 Patienten unter der Diagnose Conn-Syndrom operiert (51), von der I.Medizinischen Klinik in Mainz wurden zwischen 1965 und 1977 28 Personen mit primärem Hyperaldosteronismus einer chirurgischen Therapie zugeführt (8).

Insgesamt hatten 86,4% unserer Patienten eine benigne Erkrankung (Hyperplasie, Adenom) und 13,6% eine maligne Erkrankung. Bei den malignen Erkrankungen handelte es sich um 8 Nebennierenrindencarcinome mit Cushing-Syndrom, ein ektopisches Nebennierenrindencarcinom mit Adrenogenitalem Syndrom, 2 hormoninaktive Nebennierenrindencarcinome und eine Hypernephrommetastase. Bei Blichert-Toft et al. (5) ist die prozentuale Verteilung fast identisch: 82,4% hatten eine benigne Erkrankung, 17,6% ein Malignom.

Cushing-Syndrom

73 Patienten, 29 Männer und 44 Frauen (Verhältnis Männer zu Frauen 1:1,52), hatten ein Cushing-Syndrom. Ihr Alter lag zwischen 13 und 63 Jahren, im Durchschnitt bei 32,9 Jahren. Am häufigsten war das 2.-4.Lebensjahrzehnt betroffen (Personen unter 14 Jahren werden in der Regel nicht in unserer Klinik behandelt). In der Literatur werden meist das 3. und 4.Lebensjahrzehnt als bevorzugtes Alter für das Auftreten eines Cushing-Syndroms angeführt (11,15,20,26,42). Es handelt sich also hauptsächlich um eine Erkrankung des jüngeren Erwachsenenalters.

Entsprechend einer Einteilung von Nowakowski (23) kann ein Cushing-Syndrom folgende Ursachen haben:

1. vermehrte Bildung von ACTH oder ACTH-ähnlichen Polypeptiden mit nachfolgender beidseitiger Nebennierenrindenhyperplasie;
 - a) durch Hypophysenvorderlappen-Adenome; sog. hypophysäres Cushing-Syndrom,
 - b) durch funktionelle Hyperaktivität des Hypophysenvorderlappens infolge Störung der hypothalamischen

Regulationen mit Aufhebung des endogenen ACTH-Rhythmus, c) durch extrahypophysäre Bildung von ACTH-ähnlichen Polypeptiden bei malignen Tumoren (z.B. kleinzelliges Bronchial-Carcinom, malignes Insulinom, Ovarial-, Hoden-, Schilddrüsen-, Thymus-Carcinomen u.a.); sog. ektopisches ACTH-Syndrom;

2. durch vermehrte endogene Corticosteroidproduktion bei Nebennierenrinden-Adenomen oder Carcinomen oder durch ektopisches Nebennierenrindengewebe,
3. durch exogene Zufuhr von natürlichen oder synthetischen Corticosteroiden; iatrogenes Cushing-Syndrom.

In unserem Krankengut waren 78% der Cushing-Syndrome durch eine bilaterale diffuse oder knotige Nebennierenrindenhyperplasie ausgelöst. Bei jeweils 11 % der Patienten waren Adenome bzw. Carcinome der Nebennierenrinde die Ursache des Cushing-Syndroms. Diese Verteilung entspricht in etwa den Angaben in der Literatur (Tabelle 22). Im Kindesalter ist die Ätiologie des Cushing-Syndroms eine völlig andere als bei Erwachsenen. Nebennierenrindencarcinome stehen hier ganz im Vordergrund, wie die Zusammenstellung von Soffer, Dorfmann und Gabrilove (49) zeigt. Ektopische ACTH-Syndrome wurden zwar auch in München beobachtet, die Primärtumoren waren jedoch durchweg inoperabel. Die Durchführung von bilateralen totalen Adrenalektomien als reiner Palliativmaßnahme hielten wir in Übereinstimmung mit den behandelnden Internisten bei der infausten Prognose des Grundprozesses nicht für gerechtfertigt. Solche Patienten verblieben daher in internistischen Kliniken und gingen nicht in unser Krankengut ein.

Nur 3,5% unserer Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom und bilateraler Hyperplasie hatten ein Hypophysenadenom, das zunächst radiologisch vermutet und später entfernt wurde. Auch bei anderen Autoren fanden sich Adenome des Hypophysenvorderlappens nur in einem geringen Prozentsatz der zentral bedingten Cushing-Syndrome (Tabelle 23). Hypophysenadenome werden in der Regel nur entdeckt, wenn sie eine

Tabelle 22: Ätiologie des Cushing-Syndroms

Autor	Jahr	Patienten- Zahl	Bil. Hyper- plasie	NNR- Adenom	NNR- Carcinom	Ektopi- sches ACTH- Syndrom	Nicht ver- größerte NN	Aberrie- rendes NNR- Gewebe
Soffer, Dorfmann, Gabrilove (49)	1961	450	60 %	12 %	16 %	-	10 %	2 %
Soffer, Dorfmann, Gabrilove (49)	1961	73 (Kinder)	15 %	19 %	58 %	-	8 %	-
Scott et al. (46)	1970	110	56 %	16,7%	9,3%	18 %	-	-
Orth, Liddle (34)	1971	108	59,3%	15,7%	9,3%	15,7%	-	-
Flury et al. (11)	1971	43	76,7%	14 %	4,7%	4,7%	-	-
Glenn et al. (13)	1971	95	60 %	28,4%	10,5%	1,1%	-	-
Blichert-Toft et al. (5)	1972	68	83,8%	7,4%	5,9%	1,5%	1,5%	-
Eigene Ergebnisse	1979	73	78 %	11 %	11 %	-	-	-

radiologisch nachweisbare Erweiterung der Sella turcica bewirken oder neurologische Symptome verursachen. Gerade in der neueren Literatur wird darauf hingewiesen, daß die tatsächliche Häufigkeit der Hypophysenadenome wesentlich höher liegen dürfte. So konnten Salassa et al. (43) mit verfeinerten radiologischen Methoden bei 6 von 10 Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom Mikroadenome der Hypophyse nachweisen. Tyrrell et al. (52) fanden mit Hilfe der transsphenoidalen mikrochirurgischen Technik (17,55) bei 15 von 20 Patienten ein Hypophysenadenom.

Tabelle 23: Häufigkeit von Hypophysenadenomen bei hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom

Autor	Jahr	Patienten Zahl	Hypophysenadenome	
			n	%
Glenn et al. (13)	1971	57	8	14,0
Flury et al. (11)	1971	33	1	3,0
Blichert-Toft et al. (5)	1972	57	1	1,8
Özyol et al. (33)	1977	12	0	0
Salassa, Laws, Carpenter (43)	1978	10	6	60,0
Tyrrell et al. (52)	1978	20	15	83,0
Eigenes Krankengut	1979	57	2	3,5

Tabelle 24 vergleicht die Häufigkeit der klinischen Symptome, die bei unseren Patienten mit Cushing-Syndrom aufgetreten sind, mit den Angaben in der Literatur. Die 7 von Labhart (27) als Kardinalsymptome des Cushing-Syndroms bezeichneten Veränderungen, nämlich Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Diabetes mellitus bzw. verminderte Glucosetoleranz, Hypertonie, Striae rubrae, Osteoporose und Amenorrhoe waren mit Ausnahme der beiden letztgenannten bei mehr als 50% unserer Patienten vorhanden. Ihre Häufigkeit lag bei fast allen Autoren etwa im selben Bereich. Es fällt auf, daß die Hypertonie, die ja für das Leben der Erkrankten den bedrohlichsten Faktor darstellt, in unserer Klinik ebenso wie der Diabetes mellitus und die Amenorrhoe etwas weniger oft anzutreffen war als andernorts. Eine befriedigende Erklärung für diese Tatsache konnten wir nicht finden.

a) Nebennierenrindenadenom

8 Patienten (11%) mit Cushing-Syndrom, 1 Mann und 7 Frauen, hatten ein Nebennierenrindenadenom. Ihr Alter lag zwischen 31 und 63 Jahren, im Durchschnitt bei 46,4 Jahren. Der einzige männliche Patient hatte ein kindskopfgroßes Adenom; während der Präparation dieses Tumors trat ein Herzstillstand auf, der nicht beherrscht werden konnte. Bei den 7 Patientinnen wurde jeweils das Adenom einschließlich der zugehörigen Nebenniere entfernt. Die Adenome waren kastanien- bis apfelsinengroß. Die Freilegung der Nebennierenregion erfolgte in allen Fällen von retroperitoneal her und zwar typischerweise über einen hockey-schlägerförmigen Flankenschnitt in Höhe der 12.Rippe mit paravertebraler Verlängerung nach kranial (9). Sämtliche Frauen sind 2 - 13 Jahre nach dem Eingriff noch am Leben. Der derzeitige Gesundheitszustand wird von einer Patientin als sehr gut, von je 2 Patientinnen als gut, befriedigend und schlecht bezeichnet. 4 Patientinnen haben heute keinerlei Beschwerden oder Krankheiten; eine Patientin leidet unter starken Kreuzschmerzen und dauernder Müdigkeit, eine andere unter Angina pectoris und Hypertonie. Eine Patientin befindet sich in einem Zustand der latenten Nebennierenrindeninsuffizienz, die wiederholt dekompensierte und stationäre Aufenthalte erforderlich

Tabelle 24: Häufigkeit der klinischen Symptome beim Cushing-Syndrom

	Eigenes Krankengut 1979 73 Patienten	Soffer (50) 1961 50 Patienten	Ross (40) 1966 50 Patienten	Scott (46) 1970 28 Patienten	Flury (11) 1971 43 Patienten	Scott (47) 1977 29 Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom
Vollmondgesicht	85 %	92 %	80 %	-	97 %	55 %
Stammfettsucht	84 %	86 %	94 %	93 %	95 %	76 %
Hirsutismus bei Frauen	78 %	84 %	82 %	79 %	60 %	45 %
Hypertonie	64 %	88 %	72 %	93 %	86 %	70 %
Diabetes mell. bzw. verminderte Glucosetoleranz	57 %	84 %	24 % +	79 %	86 %	48 %
Striae rubrae	53 %	50 %	52 %	36 %	60 %	21 %
Osteoporose	44 %	56 %	46 %	54 %	56 %	52 %
Amenorrhoe bei Frauen	42 %	72 %	76 %	75 % +++	51 %	53 % +++
Büffelhöcker	32 %	34 %	-	-	44 %	-
Muskelschwäche	31 %	58 %	58 %	83 %	74 %	62 %
psychische Alteration	28 %	40 %	20 %	57 %	72 %	34 %
Ödeme	23 %	66 %	18 %	46 %	44 %	28 %
Hämorrhagische Diathese	20 %	68 %	36 %	57 %	42 %	52 %
Polyglobulie	18 %	16 %	1 %	-	16 %	-
Akne	16 %	-	82 %	-	51 %	-
Alkalose	12 %	75 % ++	8 %	-	7 %	-

+ = nur Nüchtern-Blutzucker, ++ = 24 von 32 Patienten, +++ = Cyclostanomalien

machte (siehe Seite 52). Nur eine Patientin benötigt eine Dauertherapie mit 20 mg Hydrocortison pro die.

Von den verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms hat das Nebennierenrindenadenom bei rechtzeitiger chirurgischer Intervention, d.h. bei noch nicht zu weit fortgeschrittener Schädigung des kardiovaskulären Systems, naturgemäß die günstigste Prognose, da mit der Entfernung des Tumors eine kausale Therapie des Leidens möglich ist. Die Therapie der Wahl besteht in der unilateralen Adrenalectomie unter Mitnahme des Adenoms. Da in der Regel eine Atrophie der kontralateralen Nebennierenrinde vorliegt, muß auf eine ausreichende intra- und postoperative Steroidsubstitution geachtet werden. Eine Dauertherapie ist normalerweise nicht notwendig, da sich die verbleibende Nebenniere nach Wegfall der Suppression allmählich wieder erholt und funktionell voll ausreicht. Andere Autoren erzielten ebenfalls gute Ergebnisse in der Therapie des adenombedingten Cushing-Syndroms. Orth und Liddle (34) berichten über 17 solche Patienten: bei allen bildete sich die Cushing-Symptomatik zumindest teilweise zurück, 14 sind 1 - 17 Jahre nach dem Eingriff noch am Leben und bei guter Gesundheit. Harrison, Mahoney und Bennett (18) behandelten 15 Patienten mit Nebennierenrindenadenom: einer starb 3 Wochen nach der Operation durch Myokardinfarkt; die restlichen 14 sind 6 Monate bis 20 Jahre danach noch am Leben, bei allen hat sich der Blutdruck normalisiert.

b) Nebennierenrindencarcinom

8 Cushing-Syndrome (11%) waren durch ein Nebennierenrindencarcinom verursacht. Bei einer Patientin aus dieser Gruppe lag die Erstoperation aber schon vor dem Berichtszeitraum (siehe Tabelle 4). 2 Patienten hatten ein hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom, eine Patientin hatte ein ventral der linken Niere gelegenes von aberrierendem Nebennierenrindengewebe ausgehendes Carcinom, das ein Adrenogenitales Syndrom bewirkte. Somit ergibt sich von 1960 bis 1976 eine Gesamtzahl von 10 Nebennierenrindencarcinomen, die in unserer Klinik erstmals

behandelt wurden. Es handelt sich um 2 Männer und 8 Frauen. Ihr Alter lag zwischen 16 und 53 Jahren, im Durchschnitt bei 36,9 Jahren. Das Durchschnittsalter der Carcinomträger ist in unserem Krankengut also um 1 Jahrzehnt niedriger als das der Patienten mit Nebennierenrindenadenom.

In 6 Fällen gelang es aus der Sicht des Chirurgen, den Tumor vollständig zu exstirpieren, 4mal war dies wegen des fortgeschrittenen infiltrativen Wachstums nicht mehr möglich, sodaß nur palliativ reseziert werden konnte. 1mal waren zusätzlich Lebermetastasen vorhanden. 3mal war die Niere infiltriert und mußte mitentfernt werden. Die Freilegung der Nebennierenloge erfolgte in der Regel von retroperitoneal her, in gleicher Weise wie bei den Adenomen. Lediglich 2mal wurde ein transperitoneales und 1mal ein transthorakales Vorgehen gewählt.

Bei 3 Patientinnen wurden Reinterventionen durchgeführt. Einmal wurden 2 Jahre nach der Erstoperation 2 apfelgroße Rezidiv-Carcinome exstirpiert. 2 Patientinnen wurden 1 1/2 bzw. 1 Jahr nach dem Primäreingriff relaparotomiert, es lag jedoch wegen eines Rezidiv-Tumors mit Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten sowie in das große und kleine Netz bzw. wegen ausgeprägter Metastasierung in die Leber (bei rechtsseitigem Carcinom) jeweils ein inoperabler Zustand vor.

Betrachtet man alle 10 Carcinompatienten, so sieht man, daß für ihr Schicksal die lokale Ausdehnung des Tumors und sein Übergreifen auf benachbarte Organe wie Leber, Niere, große Gefäße, Retroperitonealraum, Peritoneum, großes und kleines Netz ausschlaggebend war. Auch die Neigung zur Bildung von Rezidivtumoren trotz makroskopisch vollständiger Tumorentfernung (2 Patientinnen, siehe oben) trägt zur ungünstigen Prognose des Nebennierenrindencarcinoms bei. Dagegen spielten Fernmetastasen nur eine untergeordnete Rolle.

Die Patienten wurden in unserer Klinik ausschließlich chirurgisch versorgt. Eine Chemotherapie mit dem DDT-Abkömmling o,p'-DDD, das seit etwa 1960 zur Behandlung des inoperablen Nebennierenrindencarcinoms eingesetzt wird (3,21,22), wurde bei uns nicht eingeleitet. Die oben erwähnte Patientin mit Probelaparotomie bei ausgeprägter Lebermetastasierung wurde später mit diesem Präparat behandelt. Inwieweit andere Patienten nach Entlassung aus unserer Klinik o,p'-DDD erhielten, konnten wir nicht ermitteln.

Eine Carcinompatientin ist 9 Jahre nach der Operation noch am Leben und bei guter Gesundheit, bei einer Patientin fehlt jede Information über den Verlauf nach der Klinikentlassung, 2 Patienten starben zu einem uns nicht bekannten Zeitpunkt. Die restlichen 6 Patienten sind ebenfalls nicht mehr am Leben: eine Patientin starb unmittelbar nach der Operation durch einen Herzstillstand bei hämorrhagischem Schock wegen einer Blutung in die Bauchhöhle und beide Pleurahöhlen; die anderen überlebten den Ersteingriff um 11 - 40 Monate, im Mittel um 2 Jahre.

In der Literatur (Tabelle 25) wird die schlechte Prognose des Nebennierenrindencarcinoms bestätigt. Die mittlere Überlebenszeit betrug nirgends mehr als 3 Jahre. Von fast allen Autoren werden aber auch Patienten beschrieben, die viele Jahre nach der Operation noch am Leben und bei guter Gesundheit sind ohne Anhalt für Rezidiv oder Metastasen. Allerdings kann es trotz vermeintlich radikaler Tumorentfernung auch noch nach jahrelangen freien Intervallen zum Auftreten von Rezidiven kommen (46).

Tabelle 25: NNR-Carcinom, Therapieergebnisse. GZ = Gesundheitszustand, R = Rezidiv, M = Metastasen, D = Durchschnitt, J = Jahr, Mon = Monat

Autor	Zahl	Altersspanne	D	Tumor-entfernung	Palliativ-Resektion	R	am Leben, am Leben, guter GZ R oder M (mit Angabe der Beobachtungszeit)	Tod, intra- oder postop.	Tod, insgesamt	Überlebenszeit
Scott et al. (46) 1970	10	5-71	34,9	7	2	3	3 (10 Mon, 3 J, 9 J)	2 (5 J, 14 J)	1	5 1,3 J
Harrison, Mahoney, Bennett (18) 1973	18	7-70	44,0	17	?	?	5 (2, 5-20J)	2 (4J, 4J)	1	11 2 J
Lewinsky et al. (29) 1974	20	2,3-66	47,0	11	3	?	2 (1 Mon, 18 J)	4 (6Mon, 5Mon, 3 1/2J, 4 J)	1	12 1,8 J
Hajjar, Hickey, Samaan (16) 1975	32	18-71	45,0	21	?	?	?	?	?	29 3 J
Eigenes Krankenhaus gut 1979	10	16-53	36,9	6	4	?	1 (9 J)	-	1	8 2 J

c) hypothalamisch- hypophysäres Cushing-Syndrom

Bei 57 Cushing-Syndromen (78%) handelte es sich um ein hypothalamisch- hypophysäres Cushing-Syndrom mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie; ein Hypophysenadenom ließ sich nur in 2 dieser Fälle nachweisen (3,5%). 6 Patienten waren bereits vor dem Berichtszeitraum und / oder in anderen Kliniken an den Nebennieren operiert worden. Sie gehen nicht in die Diskussion ein. Somit ergibt sich von 1960 - 1976 eine Gesamtzahl von 51 Patienten, die in unserer Klinik erstmals behandelt wurden. Es handelte sich dabei um 25 Männer und 26 Frauen. Ihr Alter lag zwischen 14 und 59 Jahren, im Durchschnitt bei 31,8 Jahren.

40 Patienten haben wir beidseits vollständig adrenaletomiert; bei den beiden Patienten mit Hypophysenadenom wurde dieses zusätzlich entfernt. 5mal führten wir eine subtotale Adrenaletomie durch: dabei wurde eine Nebenniere vollständig, die andere zu etwa 4/5 reseziert. Dieses Vorgehen haben wir seit 1966 völlig verlassen. 6 Patienten haben wir einseitig adrenaletomiert. Der Grund dafür lag einmal in einer Normalisierung der Hormonsekretion nach Entfernung der ersten Nebenniere, ein anderes Mal im schlechten Allgemeinzustand des Patienten. Deshalb die restlichen 4 Patienten nur unilateral adrenaletomiert wurden, ließ sich im Rahmen der retrospektiven Untersuchung nicht mehr ermitteln. Die Freilegung der Nebenniere erfolgte in der Regel von retroperitoneal her, nur 3mal wurde ein transperitoneales Vorgehen gewählt. Die bilaterale Adrenaletomie wurde bis 1966 jeweils in 2 getrennten Sitzungen vorgenommen, seit diesem Zeitpunkt haben wir mit einer Ausnahme die beiden Nebennieren stets in einer Sitzung entfernt. Es hat sich gezeigt, daß der einzeitige Eingriff gut toleriert wird, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wird verkürzt.

Während des Klinikaufenthaltes verstarben 2 Patienten: ein Patient war praeoperativ in sehr schlechtem Allgemeinzustand, nach der Operation kam es zu einer akuten gastrointestinalen Blutung, an deren Folgen er schließlich verstarb; bei dem zweiten Patienten war bereits ca. 10 Tage vor dem Eingriff eine akute

Gastrointestinalblutung aufgetreten, die sich postoperativ wiederholte und zusammen mit einer beidseitigen Pneumonie seinen Tod verursachte.

9 Patienten sind 8 Monate bis 15 Jahre nach der Klinikentlassung verstorben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 6,1 Jahre. Bei 4 von ihnen ist die genaue Todesursache nicht bekannt. 4 starben durch kardiovaskuläre Komplikationen: 2 hatten eine maligne Hypertonie und Nephrosklerose, jeweils einer erlitt einen Myokardinfarkt und einen apoplektischen Insult. Ein Patient starb nach einer Erkältungskrankheit, möglicherweise durch ungenügende Steroidsubstitution.

Glenn et al. (13) berichten über ein Krankengut, das dem unseren zahlenmäßig vergleichbar ist. 49 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom wurden behandelt, 42 davon wurden bilateral total adrenalectomiert. Ein Patient verstarb postoperativ durch eine massive Lungenembolie, 10 starben 3 Monate bis 14 Jahre nach der Operation, wobei der Tod 7mal durch kardiovaskuläre Komplikationen bedingt war. Es zeigt sich, daß das Ausmaß der kardiovaskulären Schädigung zum Zeitpunkt des Eingriffs und ihre Progredienz bzw. ihr Stillstand nach Entfernung der Nebennieren für die Prognose von entscheidender Bedeutung sind.

Scott et al. (47) haben 29 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom bilateral total adrenalectomiert. Ein Patient starb postoperativ durch hämorrhagischen Schock bei massiver retroperitonealer Blutung. Ein Patient starb nach 3 Monaten zu Hause aus unbekannter Ursache, einer nach 2 1/2 Jahren durch Verkehrsunfall. 3 Patienten verstarben 11 bis 15 Jahre nach dem Eingriff: die Todesursachen waren 2mal ein apoplektischer Insult und 1mal ein metastasierendes Mammacarcinom. 23 Patienten sind 1 Monat bis 20 Jahre nach der Adrenalectomie noch am Leben und bei guter Gesundheit.

26 Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom und bilateraler totaler Adrenalektomie haben den ihnen zugesandten Fragebogen 1 - 16 Jahre nach der Operation beantwortet. Der größte Teil davon (88,5%) empfand seinen Gesundheitszustand als gut bis befriedigend. 11 (42,3%) hatten keinerlei Beschwerden bzw. Krankheiten, 7 (26,9%) hatten eine Herzinsuffizienz, 4 (15,4%) waren weiterhin fettsüchtig. Nur 3 Patienten (11,5%) gaben eine Hypertonie an, während zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 64% der Cushing-Patienten erhöhte Blutdruckwerte hatten. Die Hypertonie, die ja für das Leben der Erkrankten den bedrohlichsten Faktor darstellt, konnte also durch die bilaterale totale Adrenalektomie bei einem Großteil der Patienten beseitigt werden. Glenn et al. (13) machten in ihrer Serie die gleiche Beobachtung: 34 Patienten hatten präoperativ eine Hypertonie, bei 21 von ihnen normalisierte sich der Blutdruck nach bilateraler totaler Adrenalektomie vollständig. Jeweils 4 Patienten (15,4%) klagten über einen Diabetes mellitus, Beschwerden durch Osteoporose und Müdigkeit. Je 3mal (11,5%) wurden eine Hyperpigmentierung der Haut, Striae rubrae distensae und Kopfschmerzen angegeben. Alle anderen Symptome wurden von weniger als 10% der Patienten genannt. Die Zahl der Patienten mit subtotaler Adrenalektomie ist zu gering, um einen Vergleich zwischen den beiden Gruppen anzustellen.

Sämtliche bilateral adrenaletomierten Patienten benötigen eine lebenslange Substitutionstherapie mit Nebennierenrindenhormonen. Für die eine Hälfte ist eine Substitution mit 10-50 mg Hydrocortison pro die ausreichend, die andere Hälfte braucht zusätzlich ein Mineralocorticoid (0,05-0,2 mg Fludrocortison pro die oral). Die meisten Patienten kommen offenbar mit der Substitutionstherapie gut zurecht. Gelegentlich traten Schwäche- bzw. Kollapszustände auf, die als Ausdruck eines Corticoidmangels gedeutet werden müssen. 2 Patienten wurden in der Addison-Krise stationär aufgenommen, die Situation konnte jedoch beherrscht werden. Von den 5 Patienten mit subtotaler Adrenalektomie sind 2 von einer Steroidmedikation abhängig,

bei 3 ist die Funktion des belassenen Nebennierenrestes ausreichend.

Bei 4 Patienten (10%) entwickelte sich 6 - 14 Jahre nach der bilateralen totalen Adrenalektomie ein sogenannter Nelson-Tumor in der Hypophyse. Die neurochirurgische Entfernung des Tumors verlief in allen Fällen erfolgreich. Nach Nelson, Meakin und Thorn (32) treten nach bilateraler totaler Adrenalektomie wegen Cushing-Syndrom in 10 - 20 % der Fälle ACTH-produzierende Hypophysenadenome auf, und zwar im Durchschnitt 3 Jahre nach der Operation. Scott et al. (47) beobachteten nach 29 bilateralen totalen Adrenalektomien 1 Hypophysentumor (3,4%), Flury et al. (11) sahen nach 26 bilateralen totalen Adrenalektomien 2mal einen Nelson-Tumor (7,7%).

Beim Vorliegen von Adenomen oder Carcinomen der Nebennierenrinde gibt es über das therapeutische Vorgehen keine unterschiedlichen Auffassungen. Methode der Wahl ist die möglichst vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der zugehörigen Nebenniere. Dagegen stehen beim hypothalamisch-hypophysär ausgelösten Cushing-Syndrom Hypophysenbestrahlung, totale und subtotale Adrenalektomie miteinander in Konkurrenz. Bei primärem Nachweis eines Hypophysentumors wird eine Tumorexstirpation aus der Hypophyse erforderlich.

Weitgehend verlassen wurde die früher häufig geübte subtotale Adrenalektomie, bei der eine Nebenniere vollständig, die andere zu etwa 4/5 entfernt wird. Dieses Verfahren ist mit einer hohen Rezidivquote belastet (26, 27, 28), da die der Erkrankung zugrunde liegende Regulationsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse weiterbesteht und zu einer Hyperplasie des belassenen Nebennierenrestes führen kann. Das Auffinden der Rest-Nebenniere in einer erneuten Operation kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Auf der anderen Seite wird das zweite Ziel dieser Methode, nämlich die Heilung des Patienten ohne Notwendigkeit einer lebenslangen Substitutionstherapie häufig nicht erreicht, da die Funktion des Nebennierenrestes bei vielen Patienten nicht ausreichend ist. Gefährlich ist auch

das Versagen des Restes in Streßsituationen bei sonst genügender Funktion (26). Einige Autoren halten trotz dieser Nachteile an der subtotalen Adrenalektomie fest, um den Patienten eine lebenslange Abhängigkeit von der Substitutionstherapie zu ersparen (37,44).

Die sicherste Methode zur Beseitigung des Hypercortisolismus ist zweifellos die bilaterale totale Adrenalektomie. Sie steht heute in Deutschland an erster Stelle (11,14,15,26,35,42). Als Nachteile dieser Therapie gelten 1. die Notwendigkeit einer lebenslangen Substitution mit Nebennierenrindenhormonen, 2. die mögliche Entwicklung von Hypophysenadenomen, sogenannten Nelson-Tumoren, die in der Regel mit einer starken Erhöhung des Plasma-ACTH und einer Hyperpigmentierung der Haut einhergeht. Dabei bleibt bis heute umstritten, ob das postoperative Auftreten von Hypophysentumoren eine direkte Folge der bilateralen totalen Adrenalektomie ist oder ob die Tumoren durch das Cushing-Syndrom als solches bedingt sind und erst durch die therapiebedingte Lebensverlängerung der Patienten in Erscheinung treten.

Die Hypophysenbestrahlung hat den Nachteil, daß sie nur bei 30 - 40 % der Patienten eine Heilung des Cushing-Syndroms bewirkt. Außerdem ist sie in schweren Fällen ungeeignet, da es 6 Monate bis 2 Jahre dauern kann, ehe ein effektiver Rückgang der Cortisolsekretion eintritt. Mehrere amerikanische Autoren (9,28,47,48) wenden heute bei milden bis mäßiggradigen Formen des Cushing-Syndroms zunächst die Hypophysenbestrahlung an. Bei Versagen dieser Therapie und in schweren Erkrankungsfällen wird bilateral total adrenalektomiert. Auf diese Weise ist es möglich, einem Teil der Patienten die lebenslange Abhängigkeit von der Substitutionstherapie zu ersparen.

Da heute dem Serotonin eine wichtige Rolle bei der Regulation der ACTH-Sekretion zugesprochen wird, wurde in den letzten Jahren versucht, Patienten mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom mit dem Serotonin-Antagonisten Cyproheptadin zu

behandeln (2,53). Möglicherweise ergibt sich hier in Zukunft eine neue Therapiemöglichkeit als Alternative oder Ergänzung zu den bisher angewandten Methoden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Vom 1.1.1960 - 31.12.1976 wurden in der Chirurgischen Klinik der Universität München 88 Patienten, 34 Männer und 54 Frauen, wegen Erkrankungen der Nebennierenrinde operiert. Ihr Alter lag zwischen 13 und 65 Jahren, im Durchschnitt bei 32,7 Jahren. 73 (83%) hatten ein Cushing-Syndrom, 4 (4,5%) ein Conn-Syndrom, 5 (5,7%) ein Adrenogenitales Syndrom und 2 (2,3%) ein hormoninaktives Nebennierenrindencarcinom. 86,4% unserer Patienten hatten eine benigne Erkrankung, 13,6% ein Malignom.

Cushing-Syndrom

73 Patienten, 29 Männer und 44 Frauen, hatten ein Cushing-Syndrom. Dieses war 57mal (78%) durch eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie und je 8mal (11%) durch ein Adenom bzw. Carcinom der Nebennierenrinde verursacht. Nur 2 Patienten hatten ein Hypophysenadenom. Das Alter der Kranken lag zwischen 13 und 63 Jahren, im Durchschnitt bei 32,9 Jahren.

a) Nebennierenrindenadenom

8 Patienten (11%), 1 Mann und 7 Frauen, hatten ein Nebennierenrindenadenom. Ihr Alter lag zwischen 31 und 63 Jahren, im Durchschnitt bei 46,4 Jahren. Die Operation bestand in der Entfernung des Tumors einschließlich der zugehörigen Nebenniere. Der männliche Patient starb intraoperativ durch plötzliche Asystolie, die 7 Frauen sind 2 - 13 Jahre nach dem Eingriff noch am Leben, zum größten Teil bei befriedigendem Gesundheitszustand.

b) Nebennierenrindencarcinom

Von 1960 - 1976 wurden in unserer Klinik 10 Patienten mit einem Nebennierenrindencarcinom erstmals chirurgisch behandelt. Davon hatten 7 ein Cushing-Syndrom, eine Patientin hatte ein von aberrierendem Nebennierenrindengewebe ausgehendes Carcinom mit Adrenogenitalem Syndrom, 2 Carcinome waren hormoninaktiv. Es handelte sich um 2 Männer und 8 Frauen. Ihr Alter lag zwischen 16 und 53 Jahren, im Durchschnitt bei 36,9 Jahren. 6mal wurde

der Tumor vollständig exstirpiert, 4mal war nur eine Palliativresektion möglich. Bei 3 Patientinnen wurden Reinterventionen vorgenommen: 1mal gelang die Entfernung eines Carcinom-Rezidivs, 2mal lag ein inoperabler Zustand vor. Eine Carcinompatientin ist 9 Jahre nach der Operation noch am Leben und bei guter Gesundheit, eine Patientin starb unmittelbar nach der Operation durch Herzstillstand bei hämorrhagischem Schock, 2 Patienten starben zu einem uns nicht bekannten Zeitpunkt, bei einer Patientin fehlt jede Information über den Verlauf nach Klinikentlassung. Die restlichen 5 Patienten überlebten die Operation um 11 - 40 Monate, im Mittel um 2 Jahre.

c) Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom

51 Patienten, 25 Männer und 26 Frauen, mit hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom wurden in unserer Klinik erstmals chirurgisch behandelt. Ihr Alter lag zwischen 14 und 59 Jahren, im Durchschnitt bei 31,8 Jahren. 40 von ihnen haben wir bilateral total adrenalectomiert; bei den beiden Patienten mit Hypophysenadenom wurde dieses zusätzlich entfernt. 5 Patienten wurden subtotal adrenalectomiert, 6 Patienten wurden aus verschiedenen Gründen nur einseitig adrenalectomiert.

Während des Klinikaufenthaltes starben 2 Patienten, beide im Zusammenhang mit einer Gastrointestinalblutung. 9 Patienten sind 8 Monate bis 15 Jahre nach der Klinikentlassung verstorben (mittlere Überlebenszeit 6,1 Jahre). 4 davon starben durch kardiovaskuläre Komplikationen, einer möglicherweise durch ungenügende Steroidsubstitution während einer Erkältungskrankheit, bei 4 Patienten ist uns die Todesursache nicht bekannt.

26 Patienten mit bilateraler totaler Adrenalectomie haben den ihnen zugesandten Fragebogen 1 - 16 Jahre nach der Operation beantwortet. 88,5% empfanden ihren Gesundheitszustand als gut bis befriedigend, 42,3% hatten keinerlei Beschwerden oder Krankheiten, nur 11,5% hatten eine Hypertonie gegenüber 64% bei Diagnosestellung.

Bei 4 Patienten (10%) mit bilateraler totaler Adrenalektomie entwickelte sich 6 - 14 Jahre nach dem Eingriff ein Nelson-Tumor. Die neurochirurgische Entfernung des Tumors verlief in allen Fällen erfolgreich.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Addison, T.
On the constitutional and local effects of disease of the
suprarenal capsules
Samuel Highley, 32 Fleet Street, London, 1855
Reprinted in facsimile by Dawson's, 16 Pall Mall, London, 1968
Zitiert nach Harrison, T.S. et al.
2. Barnes, P.; K. Shaw; E. Ross
Cushing's Disease: Successful treatment with Cyproheptadine
Lancet 28 (1977) 1148
3. Bergenstal, D.M.; R. Hertz; M.B. Lipsett; R.H. Moy
Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD
Ann. intern Med. 53 (1960) 672
4. Bhanalaph, T.; M.J. Varkarakis; G.P. Murphy
Current status of bilateral adrenalectomy or advanced
prostatic carcinoma
Ann. Surg. 179 (1974) 17
5. Blichert-Toft, M.; A. Bagerskov; K. Lockwood; E. Hasner
Operative treatment, surgical approach, and related compli-
cations in 195 operations upon the adrenal glands
Surg. Gynecol. Obstet. 135 (1972) 261
6. Conn, J.W.
Primary aldosteronism, a new clinical syndrome
J. Lab. clin. Med. 45 (1955) 3
7. Cushing, H.
The basophil adenomas of the pituitary body and their
clinical manifestations (pituitary basophilism)
Bull. John Hopk. Hosp. 50 (1932) 137

8. Distler, A.; Th. Philipp; I. Dunkel; H. P. Wolff
Klinik und Diagnostik des Conn-Syndroms
Therapiewoche 28 (1978) 5528
9. Eckert, C.
Complications of adrenal surgery
In: Artz, C. P.; J. D. Hardy
Management of surgical complications 3. ed.
Philadelphia, London, Toronto: Saunders 1975, p. 683
10. Eustachii, B.
Opuscula Anatomica
Printed by Vincentius Luchinus, Venice, 1563
Excerpts from an unpublished translation by William M.
Klykylo
Zitiert nach Harrison, T. S. et al.
11. Flury, A.; J. Müller; E. R. Frösch; A. Labhart
Das Cushing-Syndrom; kasuistische Zusammenstellung von
43 Cushing-Patienten der Medizinischen Universitätsklinik
Zürich von 1958 bis 1969
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 313
12. Fracchia, A. A.; H. T. Randall; J. H. Farrow
The results of adrenalectomy in advanced breast cancer in
500 consecutive patients
Surg. Gynecol. Obstet. 125 (1967) 747
13. Glenn, F.; M. Horwith; R. E. Peterson; H. Mannix
Total adrenalectomy for Cushing's disease
Ann. Surg. 175 (1972) 948
14. Grabiger, A.
Erkrankungen der Nebenniere
In: Heberer, G.; G. Hegemann
Indikation zur Operation
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974, S. 349

15. Gruenagel, H.; W. Kaufmann
Chirurgie des Hochdrucks
In: Baumgartl, F.; K. Kremer; H. W. Schreiber
Spezielle Chirurgie für die Praxis Bd. 1, T. 2
Stuttgart: Thieme 1975, S. 756
16. Hajjar, R. A.; R. C. Hickey; N. A. Samaan
Adrenal cortical carcinoma; a study of 32 patients
Cancer 35 (1975) 549
17. Hardy, J.
Transphenoidal Hypophysectomy
J. Neurosurg. 34 (1971) 582
18. Harrison, J. H.; E. M. Mahoney; A. H. Bennett
Proceedings: Tumors of the adrenal cortex
Cancer 32 (1973) 1227
19. Harrison, T. S.; D. S. Gann; A. J. Edis; R. H. Egdahl
Surgical disorders of the adrenal gland: Physiologic
background and treatment
New York, San Francisco, London: Grune & Stratton 1975
20. Hume, D. M.; T. S. Harrison
Pituitary and adrenal
In: Schwartz, S. I.
Principles of Surgery 2. ed.
New York, St. Louis, San Francisco: McGraw-Hill 1974, P. 1363
21. Hutter, A. M.; D. E. Kayhoe
Adrenal cortical carcinoma; clinical features of 138
patients
Am. J. Med. 41 (1966) 572

22. Hutter, A.M.; D.E. Kayhoe
Adrenal cortical carcinoma; results of treatment with
o,p'-DDD in 138 patients
Am.J.Med. 41 (1966) 581
23. Jores, A.; H. Nowakowski
Praktische Endokrinologie
Stuttgart: Thieme 1968
24. Kendall, E.C.
The chemistry and partial synthesis of adrenal steroids
Ann.N.Y.Acad.Sci. 50 (1949) 540
25. Krupp, M.A.; M.J. Chatton
Erkrankungen der Nebennierenrinde
In: Krupp, M.A.; M.J. Chatton
Diagnose und Therapie in der Praxis
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976, S.877
26. Kümmerle, F.; H.P. Wolff; M. Georgi
Nebennierenrinde
Chirurg 46 (1975) 204
27. Labhardt, A.
Das Cushing-Syndrom
In: Labhardt, A.
Klinik der inneren Sekretion
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1971, S.347
28. Ledingham, I.M.; C. Mackay
Adrenal
In: Ledingham, I.M.; C. Mackay
Jamieson & Kay's Textbook of Surgical Physiology
Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1978
S.52

29. Lewinsky, B.S.; K.M. Grigor; T. Symington; A.M. Neville
The clinical and pathologic features of "non-hormonal"
adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and
review of the literature
Cancer 33 (1974) 778
30. Moore, F.D.; S.B. VanDevanter; C.M. Boyden; J. Lokich;
R.E. Wilson
Adrenalectomy with chemotherapy in the treatment of ad-
vanced breast cancer; objective and subjective response
rates; duration and quality of life.
Surgery 76 (1974) 376
31. Murphy, G.P.; G. Reynoso; R. Schoonees; S. Gailani; R. Bourke;
G.M. Kenny; E.A. Mirand; D.S. Schalch
Hypophysectomy and adrenalectomy for disseminated prosta-
tic carcinoma
J. Urol. 105 (1971) 817
32. Nelson, D.H.; J.W. Meakin; G.W. Thorn
ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy
for Cushing's syndrome
Ann. intern. Med. 52 (1960) 560
33. Özyol, M.B.; K.H. Voigt; Ch. Herfarth; H.L. Fehm; W. Teller;
W.v. Petrykovski; K. Schmidt
Kriterien für die chirurgische Therapie bei hypothalamo-
hypophysär bedingtem Cushing-Syndrom
Chirurg 48(4) (1977) 267
34. Orth, D.N.; G.W. Liddle
Results of treatment in 108 patients with Cushing's syn-
drome
N. Engl. J. Med. 285 (1971) 243

35. Pichlmayr, R.; B. Grotelüschen
Nebenniere
In: Pichlmayr, R.; B. Grotelüschen
Chirurgische Therapie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978, S.360
36. Raith, L.; H.J. Karl
Nebenniere
In: Buchborn, E. et al.
Therapie Innerer Krankheiten
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974, S.392
37. Raker, J.W.
Surgery of the adrenal glands
Adv.Surg. 5 (1971) 129
38. Reichstein, T.; C.W. Shoppe
The hormones of adrenal cortex
Vitam. Horm. 1 (1943) 345
39. Reynoso, G.; G.P. Murphy
Adrenalectomy and hypophysectomy in advanced prostatic carcinoma
Cancer 29(4) (1972) 941
40. Ross, E.J.; P. Marshall-Jones; M. Friedman
Quart.J.Med. 138 (1966) 149
41. Roth, E.
Überfunktion des Nebennierenmarkes: Phäochromocytom
In: Röher, H.-D.; E. Roth; M. Trede
Chirurgie endokriner Überfunktionszustände
Stuttgart: Enke 1972, S.70

42. Roth, E.
Überfunktion der Nebennierenrinde
In: Röher, H.-D.; E. Roth; M. Trede
Chirurgie endokriner Überfunktionszustände
Stuttgart: Enke 1972, S.80
43. Salassa, R.M.; E.R. Laws jr.; P.C. Carpenter
Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in
Cushing's disease
Mayo Clin. Proc. 53 (1978) 24
44. Schattenfroh, C.
Endokrine Organe
In: Hellner, H.; R. Nissen; K. Vosschulte
Lehrbuch der Chirurgie 6. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1970, S.254
45. Schoonees, R.; D.C. Schalch; G. Reynoso; G.P. Murphy
Bilateral adrenalectomy for advanced prostatic carcinoma
J. Urol. 108(1) 1972) 123
46. Scott, H.W.; J.H. Foster; R.K. Rhamy; E. Klatte; G.W. Liddle
Surgical management of adrenocortical tumors with
Cushing's syndrome
Ann. Surg. 173 (1971) 892
47. Scott, H.W.; G.W. Liddle; J.L. Mulherin; T.J. McKenna;
S.L. Stroup; R.K. Rhamy
Surgical experience with Cushing's disease
Ann. Surg. 185 (1977) 524
48. Scott, H.W.
The pituitary and adrenals
In: Sabiston, D.C. jr.
Textbook of Surgery
Philadelphia, London, Toronto: Saunders 1977, S.739

49. Soffer, L.I.; R.I. Dorfmann; I.R. Gabrilove
The human adrenal gland
Philadelphia: Lea & Febinger 1961

50. Soffer, L.I.; A. Iannacone; I.R. Gabrilove
Amer. J. Med. 30 (1961) 129

51. Tibblin, S.; S.-E. Bergentz; B.-G. Hansson; B. Hökfelt
Chirurgische Aspekte des Conn-Syndroms
Therapiewoche 28 (1978) 5579

52. Tyrrell, J.B.; R.M. Brooks; P.A. Fitzgerald; P.B. Cofoid;
P.H. Forsham; C.B. Wilson
Cushing's disease; selective transsphenoidal resection
of pituitary microadenomas
New Engl. J. Med. 298(2) (1978) 753

53. Vetter, W.; H. Vetter; R. Beckerhoff; D. Würsten; W. Siegenthaler
Nicht dauerhafte Remission des Hyperkortizismus durch
Cyproheptadin bei einer Patientin mit Cushing-Syndrom
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976) 1320

54. Werning, C.; W. Siegenthaler
Erkrankungen der Nebennierenrinde
In: Bock, H.E.; E. Gerok; F. Hartmann
Klinik der Gegenwart
München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1976
Band 4, S. 215

55. Wilson, C.B.; L.C. Dempsey
Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary
adenomas
J. Neurosurg. 48 (1978) 13

56. Wilson, R.E.; A.J. Piro; M.A. Aliapoulos; F.D. Moore
Evaluation of adrenalectomy and hypophysectomy in the
treatment of metastatic cancer of the breast
Cancer 24 (1969) 1322

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Fritz Spelsberg und Herrn Dr. Reinhard Teichmann sehr herzlich bedanken.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Prof. Dr. Georg Heberer für die Erlaubnis zur Durchführung der Arbeit in seiner Klinik.

Lebenslauf

Am 2. April 1952 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Werner Bittner und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Hug, in Marktoberdorf geboren.

Von Herbst 1958 an besuchte ich die Volksschule in Unterthingau. Im Herbst 1962 wurde ich in das Carl-von-Linde-Gymnasium in Kempten/Allgäu aufgenommen, wo ich im Sommer 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin.

Im Herbst 1972 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1974 die ärztliche Vorprüfung, im Frühjahr 1975 den I. Teil und 2 Jahre später den II. Teil der ärztlichen Prüfung.

Während der Semesterferien war ich insgesamt 6 Monate als Praktikant an den Chirurgischen Abteilungen der Kreiskrankenhäuser Kipfenberg/Kreis Eichstätt und Eichstätt (Chefarzt Dr. med. Fridolin Hug) tätig.

Die Pflichtfamulatur in der Allgemeinpraxis absolvierte ich 1976 bei Herrn Dr. med. Hans Weinert, Arzt für Allgemeinmedizin, in Obergünzburg.

Im Praktischen Jahr verbrachte ich 4 Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Ingolstadt (Prof. Dr. Eisenreich), 4 Monate an der Dermatologischen Klinik der Universität München (Prof. Dr. Braun-Falco) und 4 Monate an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Prof. Dr. Zöllner).

Im April 1978 legte ich den schriftlichen Teil, im Mai 1978 den mündlichen Teil des III. Abschnitts der ärztlichen Prüfung ab. Am 10. Mai 1978 erhielt ich die Approbation.

Vom 1.6.- 30.9.1978 war ich als Assistenzarzt in der Allgemeinpraxis meines Vaters Dr. med. Werner Bittner in Unterthingau tätig. Seit 1.10.1978 arbeite ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Ingolstadt.

